

UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” - BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINA

**ADENOCARCINOMUL DE JONȚIUNE EsoGASTRICĂ –
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Dr. Silviu Constantinoiu

Doctorand:

Bîrlă Rodica Daniela

București 2008

INTRODUCERE

În ultimii 25 de ani se remarcă o schimbare esențială în ceea ce privește atât localizarea cât și mortalitatea prin cancer gastric: localizarea distală a devenit din ce în ce mai rară, iar incidența adenocarcinomului de pol superior gastric și esofag distal prezintă o creștere importantă.

Până în anul 2000, adenocarcinoamele dezvoltate în vecinătatea joncțiunii esogastrice erau încadrate fie drept tumori esofagiene sau tumori de cardie, respectiv tumori de pol superior gastric. În anul 2000 Organizația Mondială a Sănătății și Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului stabilesc criteriile de încadrare a adenocarcinoamelor de joncțiune esogastrică: tumorile dezvoltate în apropierea joncțiunii esogastrice sunt considerate împreună datorită particularităților clinice și morfologice similare, ca și depistarea lor de cele mai multe ori în stadii avansate, determină un prognostic infaust comparabil.

STADIUL CUNOAȘTERII

Adenocarcinomul (AC) de joncțiune esogastrică (JEG) reprezintă o entitate aparte cu o rată de creștere alarmantă în lumea vestică și în ultima vreme și la noi. În anul 2000 Organizația Mondială a Sănătății și Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului stabilesc următoarele criterii de încadrare a acestei afecțiuni:

- Adenocarcinoamele ce străbat JEG sunt denumite adenocarcinoame de joncțiune esogastrică fără a ține seama de locul cu volum tumoral mai mare;
- Adenocarcinoamele localizate în întregime deasupra JEG sunt considerate adenocarcinoame esofagiene;
- Adenocarcinoamele localizate în întregime sub JEG sunt considerate adenocarcinoamele gastrice proximale sau corporeale în funcție de mărimea lor.

Carcinomul scuamocelular ce apare la nivelul JEG este considerat carcinom al esofagului distal chiar dacă străbate joncțiunea.(1)

Clasificarea lui Siewert și Stein pentru adenocarcinoamele de joncțiune esogastrică este din ce în ce mai acceptată, subliniind heterogenitatea tumorală și necesitatea unei abordări chirurgicale diferite. În 1998, Siewert și Stein au definit adenocarcinoamele de joncțiune esogastrică drept tumorile al căror

epicentru se găsește în limitele a 5 cm proximal sau distal de joncțiune. Au fost identificate 3 entități distincte.

- tipul I – Adenocarcinoamele ale esofagului distal localizate la 1-5cm deasupra joncțiunii esogastrice, dezvoltate pe zone de metaplazie intestinală specializată - esofag Barrett;

- tipul II – adevărate carcinoame cardiale situate la 1cm proximal și 2cm distal de joncțiune, dezvoltate pe epiteliul cardinal sau pe segment scurt de metaplazie joncțională;

- tipul III – carcinoame gastrice subcardiale care infiltrază JEG, esofagul distal sau amândouă, situate la 2-5cm distal de cardiacă.(2)

Totuși, aceste tumori sunt considerate împreună drept adenocarcinoame de joncțiune datorită particularităților clinice, morfologice și prognostice similare.(3)

Localizarea profundă a joncțiunii esogastrice, pliabilitatea cardiei, fac ca simptomatologia în stadii lezionale incipiente să fie stearsă, determinând o prezentare în stadii avansate de boală. Mai mult decât atât, datorită localizării joncțiunii la intersecția a două cavități principale ale organismului propagarea limfatică se face în două direcții – proximal spre mediastin și distal spre ganglionii celiaci. Astfel, adenocarcinomul de joncțiune esogastrică reprezintă una dintre cele mai letale malignități, cu o supraviețuire raportată la 5 ani variind între 16-32%.

Decelarea metaplaziei intestinale asociate leziunilor histopatologice de adenocarcinom de joncțiune esogastrică au condus la ipoteza degenerării maligne a esofagului Barrett în condițiile persistenței refluxului duodeno-gastro-esofagian – unanim acceptată pentru tipul Siewert I.

Criteriile fundamentale pentru diagnosticul esofagului Barrett au evoluat de-a lungul timpului. Inițial esofagul Barrett era considerat un eponim pentru un sindrom caracterizat prin înlocuirea epiteliului scuamos stratificat cu epitelium columnar, fiind diagnosticat dacă joncțiunea scuamo-columnară se afla la 3cm deasupra joncțiunii esogastrice determinată endoscopic sau când biopsiile de deasupra joncțiunii arătau epitelium columnar. Actual, este necesară prezența metaplaziei intestinale la examenul histopatologic al pieselor de biopsie endoscopică.

PATOGENIE

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. Materialul refluxat este deosebit la pacienții cu esofag Barrett față de cei cu esofagită de reflux - refluxul este mixt acid și biliar și are caracter difuz (duodeno-gastro-esofagian). (4) În comparație cu alți pacienți cu esofagită de reflux, durata expunerii esofagiene la conținutul gastric este semnificativ mai mare la pacienții cu esofag Barrett. Acesta apare

în corelație cu incompetența sfîcterului esofagian inferior și cu clearance esofagian scăzut al refluxatului esofagian. Competența generală a sfîcterului esofagian inferior este bine reprezentată de vectorului volum, care combină presiunile exercitate pe întreaga lungime a sfîcterului. Vectorul volum al sfîcterului esofagian inferior este semnificativ mai mic la pacienții cu expunere esofagiană crescută la acid și scade cu creșterea severității afectării mucoasei. Studiile de manometrie esofagiană la pacienții cu esofag Barrett relevă cel mai frecvent o scădere importantă a presiunii în sfîcterul esofagian inferior, 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 a vitezei de propagare a undelor peristaltice. La acești pacienți se observă unde peristaltice de joasă amplitudine ce pot explica parțial clearance-ul esofagian alterat.

Inflamația cronică constituie substratul apariției metaplaziei intestinale indiferent de etiologie. Refluxul gastro-esofagian cronic determină inflamația și ulcerarea epitelului scuamos, are dacă persistă determină apariția metaplaziei intestinale. Epiteliul scuamos devine inițial epiteliu columnar de tip cardinal alcătuit din epiteliu columnar mucinos și glande mucoase sau mixte muco-oxintice înainte de intestinalizare.(5)

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.(6)

De altfel, metaplazia intestinală este considerată cel mai important factor de risc pentru apariția displaziei și a adenocarcinomului de joncțiune esogastrică. Displazia este interpretată ca precursor a cancerului invaziv, iar displazia high-grade este frecvent asociată cu adenocarcinom.

Supravegherea endoscopică a esofagului Barrett

Malignizarea incipientă a esofagului Barrett, frecvent, nu este vizibilă endoscopic și de aceea poate evolua nedetectată până când boala progresează spre adenocarcinom invaziv.

Examenul histopatologic al pieselor de biopsie endoscopică este singura metodă de diagnostic al esofagului Barrett, de diagnostic precoce al adenocarcinomului și de evaluare a riscului de apariție a neoplaziei în epiteliul displazic. Markerii endoscopici ai displaziei sunt: esofagita severă, formațiunile protruzive la nivelul mucoasei, ulcerul Barrett și stricturile esofagiene. (7) Diagnosticul de displazie se bazează pe modificările citologice și arhitecturale care se asociază cu risc crescut de progresie spre cancer, iar imunohistochimia mucinelor mucoasei, citokeratinelor, studiul anomaliilor ciclului celular

ca și modificările genetice pot constitui metode de urmărire ale progresiei displaziei. În ciuda creșterii supravegherii endoscopice a esofagului Barrett, cel mai frecvent adenocarcinomul se diagnostichează în faze avansate când tumora a invadat musculara proprie și adventicea, chiar și organele vecine sau are metastaze ganglionare.(8)

Deoarece aceste metode clasice nu sunt suficient de efective pentru depistarea pacienților cu risc crescut de degenerare malignă, s-au introdus nenumărate metode moderne imagistice – prin perfecționarea endoscopiei digestive superioare (endoscopia cu imagine în banda îngustă - NBI, endoscopia cu magnificație, sau cu autofluorescență) sau urmărirea progresiei unor markeri moleculari (supraexpresia proteinei p53 și creșterea indicelui de proliferare Ki-67, MUC6, VEGF, etc) dar cu aplicare limitată.

DIAGNOSTIC

În stadii avansate simptomatologia este caracterizată prin semnele stenozei esofagiene sau ale complicațiilor tumorale: disfagie progresivă, scădere ponderală, astenie fizică, hematemeză (HDS), anemie cronică. Deoarece tumora incipientă este asimptomatică, detectarea în stadii precoce și curabile poate fi realizată numai prin supravegherea endoscopică a esofagului Barrett. De obicei disfagia apare tardiv, iar în momentul diagnosticării tumora invadează structurile vecine și ganglionii regionali.

În cazul tumorilor avansate, tranzitul baritat eso-gastric evidențiază stenoza cu caractere maligne la nivelul esofagului distal și a joncțiunii, iar utilizarea pozițiilor speciale (decubit ventral, Trendelenburg) prin evidențierea defectelor de umplere, poate evalua extinderea tumorii la nivelul polului superior gastric. Metoda permite aprecierea întinderii leziunii la nivelul esofagului distal și a polului superior gastric ajutând la planificarea preoperatorie a extinderii rezecției esogastrice și la stabilirea căii de abord.

Endoscopia digestivă superioară rămâne metoda de bază pentru diagnosticul leziunilor de esofag Barrett și adenocarcinom, precum și pentru supravegherea evoluției esofagului Barrett, a răspunsului la tratamentul neoadjuvant cât și a evoluției postoperatorii la pacienții tratați chirurgical. Prin biopsiere lezională se poate efectua studiul histopatologic, imunohistochimic și molecular al esofagului Barrett, al displaziei și al adenocarcinomului. EDS stă la baza aplicării clasificării Siewert a adenocarcinomului de joncțiune esogastrică, stabilirea tipului tumoral fiind indispensabilă pentru alegerea strategiei terapeutice.

Tomografia computerizată toraco-abdominală cu substanță de contrast este metoda standard de apreciere a stadiului evolutiv al bolii, pentru aprecierea răspunsului la tratamentul neoadjuvant, dar și în ceea ce privește monitorizarea statusului pacienților după tratamentul chirurgical.

CT-PET este extrem de folositoare în detectarea metastazelor ganglionare mediastinale sau abdominale de dimensiuni mici și a metastazelor hepatice sub 1cm, ca și pentru identificarea recurențelor tumorale postoperatorii, iar unii autori o recomandă ca marker surogat de predicție a răspunsului la tratamentul neoadjuvant.(9)

TRATAMENTUL PROFILACTIC AL ADENOCARCINOMULUI DE JONCTIUNE ESOGASTRICĂ

Tratamentul profilactic prin mijloace medicale utilizând scheme terapeutice ce includ inhibitori ai pompei de protoni, aplicat pe perioade lungi de timp poate preveni apariția dispaziei la pacienții cu esofag Barrett.(10) Supraexpresia ciclooxygenazei-2 (COX-2) este frecvent întâlnită la pacienții cu adenocarcinom pe esofag Barrett, iar 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 având un rol preventiv în malignizarea esofagului Barrett. Chemoprevenția cu inhibitori ai pompei de protoni și inhibitori COX2 este justificată de scăderea incidenței adenocarcinomului și a mortalității în această afecțiune.(11)

De asemenea, tratamentul chirurgical antireflux la pacienții cu esofag Barrett este indicat atunci când studiul manometric constată un sfincter esofagian inferior incompetent, având totuși eficiență mai mare decât administrarea a la long a inhibitorilor pompei de protoni. Dar și după tratamentul chirurgical antireflux este necesară supravegherea endoscopică a leziunilor displazice.(12) O eficiență mai bună în ceea ce privește regresia leziunilor displazice ar prezenta suprimarea totală a refluxului gastroesofagian printr-o intervenție chirurgicală amplă: vagotomie supraselectivă, fundoplicatura și diversie duodenală suprapapilară. Displazia high grade este considerată și tratată ca și adenocarcinom in situ datorită frecvenței mari a asocierii cu leziuni de adencarcinom pe piesele de esofagectomie pentru HGD.(13)

ABLAȚIA ENDOSCOPICA AESOFAGULUI BARRETT

Rezultatele tehnicilor de ablație depind de distrugerea completă a epitelului 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. Posibilitatea eliminării epitelului esofagului Barrett purtător al ariilor de displazie sau adenocarcinom cu morbiditate minimă și prezervând esofagul nativ este o propunere atractivă, dar are două probleme: adenocarcinomul intramucos deși în procentaj mic poate avea metastaze ganglionare,

iar diferențierea prin echoendoscopie a tumorilor intramucoase de cele submucoase este dificilă. Terapiile endoluminale conservă integritatea esofagului și conferă pacienților o calitate mai bună a vieții, la cei cu risc redus de metastazare ganglionară. Opoziția tratamentului endoscopic se bazează în principal pe identificarea pe pieșele de esofagectomie a unor focare de cancer sau HGD neidentificate preoperator. Deși îndepărtarea endoscopică a esofagului Barrett este posibilă prin metode ablativă, completă eliminare histologică nu este posibilă la toți pacienții. Glandele reziduale conțin leziuni premaligne sau alterări genetice care se asociază cu malignizarea, iar diagnosticul precoce al progresiei neoplazice poate fi compromis de reepitelizarea scuamoasă. Persistența esofagului Barrett cu aberațiile sale moleculare trebuie considerat ca factor de risc pentru apariția adenocarcinomului.(14,15)

TRATAMENTUL AC INCIPIENT

Tratamentul adenocarcinoamelor incipiente se bazează în primul rând pe metodele ablativă, dar utilizarea acestora este condiționată de stadializarea corectă a tumorii la nivelul mucoasei (Tm), uneori dificil de diferentiat de invazia submucoasei (Tsm), deoarece odată depășită mucoasa există riscul de metastaze ganglionare, iar acest stadiu reprezintă o contraindicație a metodelor ablativă. Posibilitatea dezvoltării adenocarcinoamelor sub epiteliul neoscuamos după ablația prin diverse metode a epiteliului cu displazie sau carcinom in situ, ca și scăderea importantă a morbidității și mortalității postoperatorii după esofagectomie sau utilizarea unor metode minim invazivă, fac ca tratamentul chirurgical chiar în faze incipiente să câștige din ce în ce mai mult teren. Tratamentul standard este reprezentat de rezecția esogastrică cu limfodisecție abdomino-mediastinală. Rezecția extinsă la pacienții cu tumori precoce (T1) este discutabilă datorită complicațiilor postoperatorii și a efectelor secundare pe termen lung – mai potrivită pare să fie rezecția esofagului distal, a JEG și a 2/3 proximale ale micii curburi și a fornixului gastric cu preservarea nervilor vagi și limfadenectomie abdomino-mediastinală în bloc prin abord abdominal și frenotomie radiară perihială. Restabilirea continuității digestive se realizează prin interpoziție jejunală isoperistaltică retrocolică și retrogastrică. (procedeul Merendino). (16) De asemenea, abordul minim invaziv pare să fie o alternativă atractivă pentru pacienții cu tumori incipiente. Esofagectomia minim invazivă prezintă o morbiditate postoperatorie mai redusă (1,4%) în comparație cu procedeele clasice, cu o recuperare mai rapidă a pacienților (media de spitalizare - 7 zile) , ceea ce face ca metoda să poată fi aplicată unui număr mai mare de pacienți.(17)

TRATAMENTUL AC INVAZIV

Alegerea procedurii chirurgicale la pacienții cu tumori rezecabile trebuie să țină cont de tendința carcinoamelor de joncțiune eso-gastrică de a se extinde în axul longitudinal, la nivelul submucoasei și de posibilitatea metastazării limfatice abdomino-mediastinale. Dacă boala este localizată, rezecția tumorală R0 cu limfodisecție abdomino-mediastinală este considerată terapia optimă, deoarece ea conferă cea mai bună șansă de vindecare și îndepărtează tot epiteliul cu potențial malign. În cazul adenocarcinomului de JEG tipul I este indicată o esofagectomie subtotală datorită probabilității de invazie submucoasă esofagiană cu rezecția miciei curburii gastrice. Pentru tipul tumoral I cu tumori de dimensiuni mici se poate practica esofagectomie transhiatală cu rezecția miciei curburii gastrice pe cale abdomino-cervicală cu anastomoză eso-gastrică cervicală, procedeul înrunind avantajele invocate de Orringer: tranșa esofagiană proximală este situată la mare distanță de tumoră, reducerea traumatismului operator prin evitarea deschiderii toracelui, plasarea anastomozei în regiunea cervicală unde fistula anastomotică, dacă apare, este ușor accesibilă și nu are risc vital, reflux gastro-esofagian minim sau absent.(18) Procedeul este bine tolerat, chiar și de pacienții cu rezervă cardio-respiratorie redusă, iar supraviețuirea la distanță este similară cu cea după esofagectomia transtoracică. Esofagectomia subtotală transtoracică cu rezecția miciei curburii gastrice standard și limfodisecție abdomino-mediastinală (procedeul Yvor Lewis) este necesară mai ales la pacienții cu invazie transmurală parietală (T3) pentru a obține rezecția R0, dată fiind extensia neoplazică submucoasă la nivelul esofagului în sens cranial.

Tipul tumoral II și III necesită gastrectomie totală extinsă pe cale abdomino-transhiatală subdiafragmatică sau abdomino-transtoracică. La pacienții cu tipul II/III, extinderea invaziei esofagiene reprezintă factorul decizional în alegerea abordului chirurgical pentru obținerea unei rezecții R0. Se pare că atât tipul histologic al tumorii cât și stadiul tumoral condiționează înălțimea rezecției la nivelul esofagului distal. Pentru tumorile de tip intestinal (clasificarea Lauren) este suficientă rezecția a 4cm supratumoral la nivelul esofagului, în schimb pentru tipul difuz sunt necesari 6-8cm pentru obținerea rezecției R0. La pacienții cu tumori în stadiul TNM I și II, gastrectomia totală extinsă pe cale abdomino-transhiatală subdiafragmatică poate realiza tranșe esofagiene neinvadate tumoral. În schimb, pentru tumorile în stadiul III este necesară rezecția a 6cm supratumoral pentru a obține margini neinvadate tumoral, necesitând abord toracic. (19)

Selecția procedurii chirurgicale trebuie adaptată pentru fiecare pacient în parte având în vedere nu doar rezecabilitatea tumorii și tipul tumoral după clasificarea Siewert ci și starea biologică respectiv vârsta, tare cardiopulmonare asociate – prin analiza probelor ventilatorii (VEMS) și a echocardiografiei (fracția de ejeecție cardiacă).

Noile achiziții în ceea ce privește managementul pacientului în perioada pre- și postoperatorie: anestezia peridurală continuă, metode de ventilare mecanică moderne, antibioprolaxia, profilaxia bolii trombotice au redus mult morbiditatea și mortalitatea postoperatorie după o intervenție chirurgicală cunoscută ca fiind cu risc crescut.

TERAPIA ADJUVANTĂ

Deoarece rezultatele la distanță sunt modeste în cazul tumorilor de joncțiune esogastrică după utilizarea tratamentului chirurgical ca unică opțiune terapeutică se impune abordarea multimodală a acestor pacienți, utilizând metode de selecție a pacienților cu predicție cât mai bună pentru tratamentul neoadjuvant: fie PET/CT care are la bază evaluarea răspunsului metabolic, fie markeri genetici cum ar fi prezența supraexpresia proteinei p53 și creșterea indicelui de proliferare Ki-67, supraexpresia VEGF, etc. (20,21)

Radio-chimioterapia preoperatorie crește șansa de rezecabilitate la pacienții cu tumori avansate, dar nu este încă bine precizată influența sa asupra supraviețuirii la distanță.

Principalul scop al terapiei la pacienții cu boală generalizată, care nu răspund la tratamentul radiochimioterapic, este de paliativ a disfagiei și malnutriției. Utilizarea metodelor endoscopice de inserție a stenturilor face ca procedura să fie mult mai ușor acceptată de către pacient și în același timp conferă o calitate a vieții net superioară față de mijloacele clasice de montare chirurgicală a unei sonde de alimentație.

CONTRIBUȚII PROPRII

Dat fiind faptul că anul 2000 reprezintă momentul când OMS-ul a definit adenocarcinomul de joncțiune esogastrică ca entitate de sine stătătoare am analizat comparativ două loturi de pacienți tratați în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană a Spitalului Clinic Sf Maria București.

Scopul studiului este de a examina particularitățile clinice ale adenocarcinoamelor de joncțiune esogastrică și modalitățile de diagnostic etiopatogenic și stadial al acestora, de a elabora un algoritm de diagnostic și tratament care să permită stabilirea unei strategii terapeutice în funcție de tipul tumoral Siewert, de a analiza rezultatele imediate și la distanță obținute la pacienții operați pentru adenocarcinom de joncțiune esogastrică de-a lungul unei perioade de 20 ani, (1986-2006) dar și a evidenția evoluția atitudinii chirurgicale și în particular, de a analiza factorii ce influențează supraviețuirea imediată și la distanță.

Perioadele de timp comparate au fost 1/1986 - 12/2000 (lot 1) și 1/2001-12/2006 (lot 2).

Lotul 1 este reprezentat de pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică diagnosticați în perioada 1986-2000, perioadă în care au fost diagnosticați 109 pacienți. Analiza acestui lot s-a efectuat în manieră retrospectivă, încadrarea lor în acest lot, stabilirea tipului tumoral și a stadiului de boala s-au efectuat pe baza rezultatelor investigațiilor din foile de observație ale pacienților și ale protocoalelor operatorii având în vedere aspectul endoscopic, tranzitul baritat, examenul histopatologic al piesei de biopsie endoscopică și al piesei de rezecție, precum și tomografia computerizată toraco-abdominală la pacienții operați în perioada 1995-2000.

Mortalitatea și morbiditatea postoperatorie crescută, precum și supraviețuirea la distanță redusă în acest lot pot fi explicate atât prin faptul că majoritatea pacienților se aflau în stadii avansate de boală, dar și prin selecția inadecvată a pacienților pentru intervenția chirurgicală, strategia chirurgicală necorespunzătoare, multitudinea de procedee chirurgicale efectuate, posibila rezecție incorectă dpdv oncologic ca și utilizarea unor montaje de reconstrucție considerate astăzi drept modele experimentale pentru esofagita de reflux.

De aici a reieșit necesitatea utilizării unui algoritm de diagnostic și tratament care să permită: stabilirea rezecabilității tumorale pe baza stadiului TNM, a riscului anestezico-chirurgical pe seama scorului ASA, stabilirea tipului tumoral având în vedere clasificarea etiopatogenică Siewert, precum și alegerea abordului chirurgical și a tipului de intervenție chirurgicală potrivit pentru fiecare pacient în parte.

Lotul 2 este un lot prospectiv, fiind reprezentat de 65 de pacienți internati, diagnosticați și tratați în aceeași clinică în perioada 2001-2006. Diagnosticul și tratamentul acestor pacienți s-a efectuat urmând algoritmul propus pentru evaluarea și selecția pacienților pentru tratamentul chirurgical, precum și pentru alegerea tacticii chirurgicale.

Distribuția în funcție de sex în cele două loturi este similar, afecțiunea fiind mai frecventă la sexul masculin, 58,72% dintre pacienții din lotul 1 fiind bărbați, iar în lotul 2 frecvența sexului masculin a fost de 90,77%. În ceea ce privește vârsta pacienților, afecțiunea este mai frecventă după decada a 6-a de viață, media vârstei a fost de 66,5ani cu limite cuprinse între 42-85ani la pacienții din lotul 1 și 61,9ani cu limite cuprinse între 42-84ani.

Tabel 1 Distribuția pe vârstă și sex a loturilor

Sex	Lot1	Lot2
Masculin	64 (58.72%)	59 (90.77%)
Feminin	45 (41.28%)	6 (9.23%)

Algoritmul propus și utilizat în Clinica de chirurgie a Spitalului Clinic Sf. Maria se bazează pe experiența proprie. (fig.1) Spre deosebire de algoritmele de diagnostic și tratament propuse în literatura de specialitate în care descoperirea tumorilor se face în fază incipientă prin supravegherea endoscopică a esofagului Barrett, în România, majoritatea tumorilor sunt depistate în faze avansate când tumora determină disfagie prin obstrucția joncțiunii esogastrice și de aceea punctul de plecare în logica algoritmului este reprezentat de simptomatologie. Pacientul cu disfagie este supus tranzitului baritat care relevă prezența stenozei esofagiene distale și a joncțiunii esogastrice. Urmează EDS cu biosie tumorală cu studiul histopatologic, apoi TC abdomino-toracică, lapaoscopie diagnostică cu lavaj peritoneal și examen citologic. Se stabilește stadiul TNM și se apreciază rezecabilitatea tumorală. Pacienții cu semne de nerezecabilitate sau metastaze la distanță beneficiază de paleația disfagiei și polichimioterapie. La pacienții cu tumori potențial rezecabile se practică evaluare cardiorespiratorie (probe ventilatorii, echocardiografie) și se stabilește clasa ASA. Pe baza analizei aspectului videoendoscopic al tumorii se încadrează în clasificarea Siewert și se stabilește strategia chirurgicală. Disfagia instalată progresiv, inițial pentru alimentele solide, și în câteva luni și pentru alimentele semisolide și lichide însoțită de scădere ponderală, astenie fizică și uneori hematemeză (HDS) constituie simptomele principale ale pacienților cu tumori localizate la nivelul joncțiunii esogastrice. Anamneza riguroasă a pacienților a condus depistarea frecventă a antecedentelor simptomatice de boala de reflux (pirozis și regurgitații), de cele mai multe ori nediagnosticată și tratată.

Tabel 2 Simptomele pacienților din cele 2 loturi

Simptome	Lot 1	Lot2
Disfagie	109 (43.43%)	65 (45.45%)
HDS	16 (6.37%)	2 (1.40%)
Astenie fizică	50 (19.92%)	33 (23.08%)
Scădere ponderală	76 (30.28%)	43 (30.07%)

Pacientul cu disfagie este supus tranzitului baritat în ortostatism pentru a evidenția localizarea stenozei esofagiene. Examenul cu bariu în strat subțire permite evidențierea caracterelor maligne ale stenozei: aspect de semiton, pierderea lizereului de siguranță, etc. Examinarea în poziții speciale: procubit, Trendelenburg se efectuează de rutină la acești pacienți pentru a pune în evidență extinderea tumorii la nivelul fornixului prin prezența defectelor de umplere, sau asocierea unei hernii hiatale, întâlnită mai frecvent la pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică de tipul I în care boala de reflux esogastric este considerată principalul factor etiopatogenic.

În cazul tumorilor avansate, EDS permite localizarea precisă a tumorii, de cele mai multe ori doar al polului cranial deoarece stenoza tumorală nu permite trecerea endoscopului, iar prin biopsia tumorală se realizează studiul histopatologic tumoral. În cazul în care stenoza tumorală este franșisabilă,

vizualizarea retroflexă a stomacului după distensia cu aer, poate evidenția invazia gastrică proximală cât și întinderea tumorii la nivelul stomacului orientând tactica operatorie în ceea ce privește nivelul rezecției pe stomac. Prin biopsia tumorală se realizează studiul histopatologic tumoral în ceea ce privește tipul histopatologic, grading-ul, prezența metaplaziei intestinale asociate, etc. Căutarea metaplaziei intestinale pe piesele de biopsie endoscopică s-a efectuat de rutină, prezența sa constituind un argument pentru adenocarcinomul de joncțiune esogastrică dezvoltat pe leziuni de esofag Barrett – tipul tumoral I după clasificarea Siewert. Pentru adenocarcinomul de joncțiune esogastrică, criteriile morfologice au fost cele obișnuite, și anume: pattern de proliferare de tip papilar sau tubular, dar și difuz, cu celule de tip inel cu pecete sau mucinos atunci când structurile mucinoase au depășit 50% din leziune. Tomografia computerizată toraco-abdominală cu substanță de contrast este metoda standard de apreciere a stadiului evolutiv al bolii. Diminuarea până la dispariția lumenului la nivelul joncțiunii esogastrice prin îngroșarea pereților la acest nivel, însoțită de prezența adenopatiilor peritumorale reprezintă aspectul tomografic cel mai frecvent întâlnit. Metoda este indispensabilă stabilirii stadiului TNM și este utilă în stabilirea preoperatorie a rezecabilității la pacienții cu tumori avansate, pentru aprecierea invaziei structurilor vecine joncțiunii esogastrice (diafragm, pilieri diafragmatici, aorta abdominală), pentru stabilirea extinderii tumorale în înălțime la nivelul esofagului, pentru detectarea adenopatiilor mediastino-abdominale, ca și a metastazelor viscero-peritoneale. Prezența metastazelor la distanță sau invazia tumorală a aortei sau a trunchiului celiac contraindică rezecția tumorală, acești pacienți având indicație de radiochimioterapie și de paliativ a disfagiei. Metastazele peritoneale și cele hepatice cu diametrul sub 1cm nu pot fi detectate prin tomografie computerizată abdominală, de aceea efectuarea unei laparoscopii diagnostice mai ales la pacienții cu tumori de JEG de tipul II/III avansate local, dar posibil rezecabile după aspectul TC, poate evidenția prezența acestora, permițând o încadrare corectă dpdv al stadiului evolutiv și consecutiv aplicarea unui protocol terapeutic adecvat. Biopsia nodulilor de însămânțare peritoneală sau a metastazelor hepatice subcapsulare pot certifica stadiul IV de evoluție al bolii. Prezența colecțiilor lichidiene în fundul de sac Douglas impune recoltarea acestora pentru examen citologic. În absența colecțiilor lichidiene intraperitoneale, lavajul peritoneal efectuat după explorarea amănunțită a cavității peritoneale, poate detecta chiar în absența însămânțărilor metastatice peritoneale macroscopice sau a ascitei prezența celulelor atipice mai ales la pacienții cu tumori ce au invadat seroasa sau organele vecine. Abordul bursei omentale implică utilizarea unor trocare adiționale, iar identificarea adenopatiilor la nivelul trunchiului celiac impune biopsia ganglionară. Dacă boala generalizată este documentată prin celelalte mijloace diagnostice (Rx pulmonară, ecografie abdominală, TC abdomino-toracică), laparoscopia diagnostică nu are valoare, pacienții necesitând un protocol terapeutic paleativ radiochimioterapic. Laparoscopia diagnostică efectuată la 20 pacienți cu

tumori voluminoase a descoperit citologie malignă în lichidul de lavaj peritoneal la 3 pacienți aceștia fiind ulterior încadrați în stadiul IV și beneficiind de radiochimioterapie paleativă.

Având în vedere clasificarea TNM (UICC), adenocarcinoamele de joncțiune esogastrică sunt clasate ca entități diferite: adenocarcinomul dezvoltat pe esofag Barrett (tipul I) este încadrat drept un cancer esofagian, iar adenocarcinomul de cardie (tipul II) și cel subcardial (tipul III) drept cancere de stomac. UICC sugerează încadrarea adenocarcinomului de joncțiune esogastrică drept cancer esofagian dacă mai mult de 50% din masa tumorală este situată la nivelul esofagului și cancer gastric dacă mai mult de 50% din tumoră este localizată la nivelul stomacului. Coroborarea aspectului endoscopic cu cel tomografic permite aplicarea sistemului TNM pentru stomac sau esofag și stabilirea stadiului.

Absența unui sistem TNM propriu pentru adenocarcinoamele de joncțiune esogastrică face ca aplicarea celor două sisteme pentru cancerele de esofag și de stomac să fie anevoioasă și uneori interpretabilă deoarece semnificația categoriilor T și N este diferită pentru stomac și esofag, iar sistemul TNM pentru esofag se adresează mai ales cancerelor scuamocelulare. Totuși se remarcă pe loturile studiate faptul că de cele mai multe ori stadiul de evoluție al bolii la pacienții simptomatici este avansat.

Tabel2. Stadiul TNM

STADIU TNM	TNM	LOT 1	LOT 2
0	$T_{is} N_0 M_0$	0	0
I	$T_1 N_0 M_0$ $T_1 N_1 M_0$ $T_2 N_0 M_0$	2 (1,83%)	2 (3,07%)
II	$T_1 N_2 M_0$ $T_2 N_1 M_0$ $T_3 N_0 M_0$	31 (28,44%)	20 (30,76%)
III	$T_2 - T_4 N_{1-2}$ $T_3 - T_4 N_1 - N_2$	30 (27,52%)	21 (32,30%)
IV	$T_4 N_2 M_0$ orice T orice N M_1	46 (42,20%)	22 (33,84%)
TOTAL		109 (100%)	65(100%)

Absența unui program național de screening al esofagului Barrett de-a lungul întregii perioadei de studiu, precum și a unor metode mai precise de selecție a pacienților cu risc de progresie spre adenocarcinom aflați în supraveghere endoscopică face ca prezentarea pacienților să se facă în stadiu simptomatic ceea ce pentru tumorile de joncțiune esogastrică reprezintă un stadiu avansat, boala fiind asimptomatică în stadiu incipient, explicând astfel distribuția comparabilă în cele doua loturi în ceea ce privește stadiul TNM.

Clasificarea Siewert aplicată pe baza aspectului endoscopic sau videoendoscopic este importantă pentru alegerea strategiei chirurgicale. În cazul tipul tumoral I este indicată o esofagectomie subtotală datorită probabilității de invazie submucoasă esofagiană cu rezecția micii curburii gastrice. Tipul tumoral II și III necesită gastrectomie totală extinsă pe cale abdomino-transhiatală subdiafragmatică sau abdomino-transsternală.

Aplicarea retrospectivă a clasificării Siewert pentru pacienții din lotul 1 s-a efectuat pe seama descrițiilor tranzitelor baritate esogastrice, a aspectelor endoscopice și a celor constatate intraoperator, iar la pacienții rezecați după descrierea aspectului macroscopic al piesei.

La pacienții din lotul 2 încadrarea s-a efectuat preoperator având în vedere aspectul endoscopic: poziția epicentrului tumoral la nivelul esofagului și a stomacului, prezența metaplaziei intestinale pe piesele de biopsie endoscopică a constituit un criteriu suplimentar de încadrare pentru tipul tumoral I.

Tabel 3 Tipul tumoral

Tipul tumoral	Lot 1	Lot 2
I AK al esofagului distal	30 (27.52%)	14 (21.53%)
II Carcinomul cardiei	20 (18.34%)	3 (4.61%)
IIICancer gastric subcardial	59 (54.12%)	48 (73.84%)

Deși există diferențe statistice între cele două loturi, există rezerve în interpretarea rezultatelor deoarece aplicarea criteriilor de încadrare în tipul tumoral la pacienții din lotul 1 s-a efectuat pe seama descrierilor aspectelor endoscopice și imagistice din foile de observație, iar datele nu au fost întotdeauna complete, în schimb mijloacele de investigare ale pacienților din a doua perioadă de studiu au fost net superioare, luând în considerare reperele endoscopice necesare aplicării clasificării Siewert..

În ambele loturi cel mai frecvent tip tumoral întâlnit a fost reprezentat de tipul III adenocarcinomul subcardial care a reprezentat 54.12% în lotul 1 și 73.84% în lotul 2. Practic în ultimii 20 ani în România adenocarcinomul de jonțiune esogastrică aproape că se identifică cu adenocarcinomul gastric subcardial, care evoluează asimptomatic până când extinderea tumorală cuprinde jonțiunea esogastrică determinând de cele mai multe ori disfagie.

Dacă boala este localizată, rezecția tumorală R0 cu limfodisecție abdomino-mediastinală este considerată terapia optimă, deoarece ea conferă cea mai bună șansă de vindecare și îndepărtează tot epiteliul cu potențial malign. Intervenția cu viză radicală este indicată în absența metastazelor visceroperitoneale, a adenopatiilor suprapancreatice, mezenterice superioare, paraaortice, a infiltrației seroase și a diseminării ganglionare extracapsulare. Am considerat rezecția radicală R0 la pacienții la care rezecția a îndepărtat tot țesutul neoplazic macroscopic alături de limfodisecție abdomino-

mediastinală și omentectomie. Rezecția paleativă de cele mai multe ori de tip R1 a fost considerată la pacienții cu rezecții pe cale abdominală la care, deși tranșa esofagiană proximală a fost fără invazie microscopică verificată intraoperator prin examen histopatologic extemporanu, limfodisecția mediastinală a fost considerată incompletă, iar abordul toracic presupunea asumarea unor riscuri operatorii inacceptabile pentru pacientul respectiv.

Tabel 4. Tipul rezecției R

Tipul rezecției R	LOT 1	LOT 2
Rezecții cu viză radicală	33	22
Rezecții cu viză paleativă	30	21
Indice de rezecabilitate	57,8%	66,15%

Deși rezecabilitatea tumorală este relativ egală în cele două loturi, în lotul 2 rezecțiile cu viză radicală au reprezentat 56%, în timp ce în lotul 1 acest tip de rezecție reprezintă doar 36% din totalul rezecțiilor, explicarea acestor procente are la bază limfodisecția pe două campuri abdominal și mediastinal de principiu necesară pentru adenocarcinoamele de joncțiune esogastrică, totuși diferențele între cele două loturi nu are semnificație statistică, numărul mare de rezecții cu caracter paleativ în lotul 2 poate fi atribuit criteriilor de selecție a pacienților pentru tipul de rezecție având în vedere (vârsta>75ani, tare cardiopulmonare prezente, stadializarea intraoperatorie). Înainte de a alege o strategie sau alta trebuie să avem în vedere pe de o parte principiile radicalității oncologice, prevenirea recurenței loco-regionale și supraviețuirea la distanță și pe de altă parte starea biologică a fiecărui pacient în parte.

Tabel 5. Tipul rezecției

TIPUL INTERVENȚIEI	LOT 1	LOT2
Total (REZECȚII + Splenectomie + limfadenectomie)	63 (100.00%)	43 (100.00%)
Esogastrectomii polare superioare pe cale abdominală (> 1990)	14 (22.22%)	0 (0.00%)
Esogastrectomii totale subdiafragmatice transhiatale	30 (47.62%)	25 (58.14%)
Esogastrectomii totale prin toracofrenolaparotomie	14 (22.22%)	0 (0.00%)
Esogastrectomii totale prin incizii separate, abdominale și toracice	5 (7.94%)	6 (13.95%)
Gastrectomii totale cu esofagectomie subtotală pe cale abdomino-cervicală	0 (0.00%)	3 (6.98%)
Esofagectomie subtotala abdomino-cervicala cu rezecția micii curburii gastrice	0 (0.00%)	9 (20.93%)

Până în anul 1990 la pacienții din lotul 1 cu tumori esogastrice s-a practicat esogastrectomie polară superioară cu anastomoză esoantrală, procedeu la care s-a renunțat definit datorită nerespectării criteriilor oncologice, cât și datorită faptului că tipul de reconstrucție este azi considerat drept model experimental al bolii de reflux.

După acest an, la pacienții cu tumori de joncțiune esogastrică s-a practicat gastrectomie totală cu esofagectomie distală sau subtotală în funcție de extinderea tumorală la nivelul esofagului fie prin abord strict abdominal (procedeu Hill), toracofrenolaparotomie stâng sau abord abdomino-toracic stâng.

La pacienții din lotul 2 cu tipul tumoral I am practicat esofagectomie subtotală abdomino-transhiatală cu rezecția micii curburii gastrice pe cale abdomino-cervicală cu anastomoză eso-gastrică cervicală, procedeul întrunind avantajele invocate de Orringer: tranșa esofagiană proximală este situată la mare distanță de tumoră, reducerea traumatismului operator prin evitarea deschiderii toracelui, plasarea anastomozei în regiunea cervicală unde fistula anastomotică, dacă apare, este ușor accesibilă și nu are risc vital, reflux gastro-esofagian minim sau absent. Limita rezecției pe stomac trebuie să se gasească la cel puțin 5 cm de polul inferior al tumorii. În cazul tumorilor care se extind pe o distanță mai mare de 5 cm către stomac, de regulă optăm pentru gastrectomia totală.

Procedeul este bine tolerat, chiar și de pacienții cu rezervă cardio-respiratorie redusă, disecția oarbă a esofagului nu afectează stabilitatea toracică și în consecință funcția ventilatorie în perioada postoperatorie.

Piloroplastia o considerăm necesară pentru stomacul denervat vagal și am practicat-o la toți pacienții la care am utilizat acest procedeu. Unele studii au demonstrat evacuarea gastrică mai bună după folosirea unui tub gastric îngust (3-4cm diametru) și fără practicarea piloroplastiei – idee atractivă având în vedere faptul că această abordare evită un timp operator adițional – piloroplastia – dar și potențialele efecte asociate cu un pilor beant. Creșterea semnificativă a ratei de fistule atât anastomotice, dar și la nivelul suturii tubului gastric, precum și demonstrarea prin studii adiționale că utilizarea unui tub gastric îngust implică afectarea vascularizației tubului gastric au determinat chiar și pe susținătorii acestei idei să renunțe și să utilizeze un tub gastric mai larg, cu diametrul de 6cm la care să asocieze piloroplastia.

Pentru a evita stază gastrică și sindromul de aspirație traheobronșică în perioada postoperatorie imediată am montat intraoperator o sondă nazogastrică pe care am menținut-o primele 3-5 zile postoperatorii.

La pacienții cu tipul II/III, extinderea invaziei esofagiene reprezintă factorul decizional în alegerea abordului chirurgical pentru obținerea unei rezecții R0. Toraco-freno-laparotomia deși larg utilizată în trecut pentru abordul tumorilor de JEG datorită expunerii bune asupra esofagului distal, cardiei și a

stomacului, permitând o rezecție a esofagului la 4-6cm supratumoral și o limfodisecție mediastinală corectă dpdv oncologic, creează o instabilitate a rebordului costal, iar frenotomia adaugă deteriorări importante ale mecanicii respiratorii. O considerăm o cale de abord excepțională rezervată unor tumori voluminoase, infiltrative la pacienții cu o stare biologică bună.

La pacienții din lotul 2 cu tipul tumoral II sau III, care au necesitat rezecții extinse la nivelul esofagului toracic sau pentru excizia unor adenopatii inextirpabile pe cale abdomino-transhiatală am preferat inciziile separate abdominală și toracică stângă (toracotomie postero-laterală în spațiul VI intercostal stg) aceasta cale oferind un câmp operator suficient cu conservarea integrității rebordului costal și a diafragmului, dar practicarea unei anastomoze eso-jejunale intratoracică expune pacientul la riscul de fistulă intratoracică cu potențial letal – aceasta fiind cauza de deces la 2 pacienți.

În tumorile JEG extinse, dar rezecabile la pacienți ce nu pot suporta o toracotomie, pentru tipul tumoral II/III se recomandă gastrectomie totală extinsă pe cale abdomino-transhiatală subdiafragmatică cu anastomoză pe ansă Y sau Ω cu dispozitiv antireflux: stricțiune Rosanov a ansei aferente și eferentă lungă de 50cm în scop paleativ, dar examenul histopatologic extemporaneu al tranșei esofagiene este obligatoriu. Expunerea esofagului inferior se poate realiza prin secționarea bilaterală a stâlpilor diafragmatici (procedeul Hill).

Unii autori utilizează pentru tipul tumoral II esofagectomia toracică transhiatală în bloc sau transmediastinală cu gastrectomie totală și limfadenectomie abdominală cu restabilirea continuității digestive prin interpoziție de colon (procedeul Moreno-Gonzales), intervenție de mare amploare, fiind recomandată în mod excepțional datorită riscului operator deosebit. Deși esofagectomia nu oferă avantaje față de gastrectomia totală extinsă dacă rezecția tumorală este realizată, am practicat acest procedeu chirurgical la 3 pacienți din lotul 2 cu o stare biologică bună la care extensia tumorală pe esofag a necesitat o rezecție subtotală.

Controlul histopatologic extemporaneu al tranșei esofagiene l-am efectuat de rutină, fiind necesar în cazul rezecțiilor eso-gastice prin abord abdomino-transhiatal, disecția limitată a esofagului supratumoral pe această cale, chiar după secțiunea pilierilor diafragmatici pe de o parte, iar pe de alta parte tendința diseminării tumorale submucoase la nivelul esofagului ridică riscul unei tranșe esofagiene invadate. Recupa tranșei esofagiene în țesut neinvadat poate duce la modificarea strategiei chirurgicale în ceea ce privește abordul chirurgical cât și a modalității de restabilire a continuității digestive.

Prevalența metastazelor ganglionare la pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică este mare datorită bogăției limfaticelor din lamina proprie a esofagului. Principalele căi limfatice pentru adenocarcinoamele de tipul I sunt cranială spre mediastin și caudală de-a lungul axului celiac, în timp

ce cancerelor cardiale și subcardiale invadează preferențial ggl paracardiali, axul celiac, hilul splenic și ganglionii paraaortici.

Limfodisecția pe două câmpuri abdominal și mediastinal s-a practicat de rutină la toți pacienții din lotul 2. Grupurile ganglionare peritumorale s-au excizat în bloc cu piesa de rezecție – identificarea lor s-a realizat de către medicul anatomopatolog, iar restul grupelor ganglionare s-au disecat și excizat separat: ggl. celiaci, ggl a.hepatică comună, ggl a splenică, ggl hilul splinei, ggl mediastinali inferiori. În lotul 2 media de ganglioni excizați pe pacient a fost 15 ganglioni limfatici, spre deosebire de pacienții din lotul 1 la care limfodisecția s-a efectuat strict pe cale abdominală până în anul 1990, iar media de ganglioni limfatici a fost de 8 ganglioni per pacient. Metastaze ganglionare au prezentat 81% dintre pacienții din lotul 2.

Splenectomia s-a practicat de principiu la toți pacienții cu tipul tumoral II și III, iar pentru tipul tumoral I doar la pacienții cu adenopatii voluminoase de-a lungul arterei splenice sau în hilul splinei – 2 pacienți. La restul limfadenectomia de-a lungul arterei splenice sau în hilul splinei s-a efectuat fără să fie necesară splenectomia.

Tabel 4. Tipul anastomozei

TIPUL ANASTOMOZEI	LOT 1	LOT 2
Anastomoză eso-antrală T-T	14 (22.22%)	0 (0.00%)
Anastomoză eso-jejunală T-L pe ansă în Ω cu dispozitiv antireflux și fistulă Braun	26 (41.27%)	25 (58.14%)
Anastomoză eso-jejunală T-L pe ansă în Y	23 (36.51%)	6 (13.95%)
Reconstrucție esofagiană cu colon stg	0 (0.00%)	3 (6.98%)
Anastomoză eso-gastrică T-L	0 (0.00%)	9 (20.93%)

Evitarea plasării anastomozei esofagiene în mediastin a constituit un obiectiv al reconstrucției după rezecția esogastrică, deoarece o posibilă fistulă anastomotică prezintă risc letal. Scurtarea timpului operator prin evitarea secționării mezenterului, face ca procedeul de reconstrucție preferat să fie anastomoza eso-jejunală pe ansă în Ω cu dispozitiv antireflux: strictiune Rosanov a ansei aferente și eferentă lungă de 50cm (fig.30) care practic se comportă ca o ansă în Y în ceea ce privește prevenirea refluxului bilio-pancreatico-duodenal la nivelul esofagului. În cazul rezecțiilor esofagiene subtotale, preferăm plasarea anastomozei la nivel cervical, deoarece apariția unei fistule anastomotice nu prezintă risc vital.

Ca modalitate de anastomoză preferăm pentru refacerea continuității digestive după rezecțiile esogastrice anastomozele termino-laterale. După verificarea histopatologică a tranșei esofagiene prin examen histopatologic extemporaneu și a viabilității sale se practică incizia peretelui partenerului de anastomoză: marginea antimezostenică pentru jejun, fornixul pentru stomac sau tenia liberă pentru

colonul stâng. Anastomoza de regulă am practicat-o cu fire separate de nylon 10, sau cu fire lent absorbabile de tipul Dexonului 3.0 pentru anastomozele cu colon.

Utilizarea suturilor mecanice pentru confecționarea tubului gastric s-a utilizat la 3 pacienți cu rezultate foarte bune, înlocuind sutura manuală cu fire separate sau surjet și scurtând astfel timpul operației. Am utilizat staplerul linear ENDO GIA 30.

Montarea unei sonde jejunale de alimentație temporară a minimă pe o sonda Foley 14-16CH procedeu efectuat de rutină la pacienții din lotul 2, a condus la posibilitatea înstituirii unei nutriții enterale din ziua a 2-a postoperator cu efecte benefice asupra pacienților, dovedindu-se salutară în cazul apariției fistulei anastomotice. Indicația de nutriție enterală a avut-o toți pacienții rezecați dat fiind faptul că marea majoritate prezentau o pierdere în greutate mai mare de 10% în ultimele 6 luni datorită disfagiei, intervenția chirurgicală a fost de cele mai multe ori extensivă, am anticipat lipsa reluării alimentației orale în primele 7 zile postoperator și nu am exclus posibilitatea unei reintervenții chirurgicale, pe care de altfel am practicat-o la 2 pacienți în scopul dirijării fistulei anastomotice. Suprimarea sondei de alimentație am efectuat-o de cele mai multe ori tardiv, în medie la o lună de la intervenția chirurgicală și reluarea completă a alimentației orale.

Durata medie a intervenției a variat în funcție de abordul ales și de tipul rezecției: în medie 210min pentru abordul abdominal, 270min pentru abordul abdomino-cervical și 300min în cazul abordului abdomino-toracic.

Tabel 5 Morbiditatea postoperatorie

Tipul complicației	LOT 1	LOT 2
Fistulă anastomotică	7 (35.00%)	4 (40.00%)
Fistulă de bont duodenal	2 (10.00%)	0 (0.00%)
Supurații parietale extinse și eviscerații	5 (25.00%)	0 (0.00%)
Complicații pulmonare	3 (15.00%)	5 (50.00%)
IMA și AVC	3 (15.00%)	1 (10.00%)
TOTAL	20 (31,17%)	10(23,25%)

Deși morbiditatea postoperatorie a scăzut la pacienții din lotul 2, analiza comparativă a celor 2 loturi nu prezintă diferență statistică. Morbiditatea postoperatorie la pacienții din lotul 2 s-a redus la 23,25%, fiind consecința scăderii frecvenței fistulelor anastomotice și a complicațiilor tromboembolice. Utilizarea la închiderea peretelui abdominal a firelor monofilament de relon a făcut ca în lotul 2 supurațiile parietale extinse și eviscerațiile să fie absente în comparație cu lotul 1 unde s-a utilizat fire de nylon plurifilament. De asemenea la pacienții din lotul 2 nu am întâlnit fistule de bont duodenal – la pacienții din acest lot după gastrectomie totală s-a practicat închiderea bontului duodenal în bursă după procedeul Finsterer - ca procedură standard, spre deosebire de pacienții din

lotul 1 unde modalitatea de închidere a variat în funcție de procedeul chirurgical agreat de fiecare chirurg în parte. Complicațiile pulmonare au fost mai frecvente în lotul 2, disecția oarbă a esofagului a condus la 3 pacienți la deschiderea accidentală a pleurei de partea stângă necesitând instalarea unei pleurostome pentru pneumotoraxul dezvoltat postoperator, iar 2 pacienți au prezentat pneumonie bazală stângă posibil favorizată de colabarea prelungită a plămânului stâng în timpul operației.

Tabel 6. Mortalitatea postoperatorie

Tipul complicației	LOT 1	LOT 2
Șoc toxico – septic cu MSOF	1	2
AVC	2	0
Complicații pulmonare	2	1
IMA	1	0
TOTAL	6 (9,5%)	3(6,9%)

Nu există diferențe statistice în ceea ce privește cauzele de deces la pacienții din cele 2 loturi.

Bazați pe datele rezultate din experiența proprie, factorii care au redus mortalitatea postoperatorie fiind îmbunătățirea selecției pacienților prin o mai bună stadializare preoperatorie (utilizarea laparoscopiei diagnostice pentru tumorile voluminoase), îmbunătățirea tehnicii operatorii și a abordului chirurgical potrivit fiecărui pacient având în vedere statusul biologic, comorbiditățile și extinderea tumorală, experiența dobândită în ceea ce privește chirurgia joncțiunii esogastrice a echipei anestezico-chirurgicale, precum și îmbunătățirea îngrijirilor postoperatorii. Utilizarea profilaxiei cu anticoagulante la pacienții din lotul 2 a condus la eliminarea cauzelor de deces prin complicații tromboembolice.

Urmărirea pacienților în perioada postoperatorie s-a efectuat în secția ATI unde s-au monitorizat funcțiile vitale prin controlul temperaturii, puls, tensiune arterială, diureză, aspirație gastrică, drenaj, presiunea arterială a oxigenului, iar odată ce pacientul nu a mai prezentat o insuficiență de organ de cele mai multe ori ventilatorie, pacientul s-a transferat pe secție. Durata medie de spitalizare în secția ATI a fost de 5 zile, mai multe zile de spitalizare în ATI au necesitat pacienții cu abord toracic – necesitând ventilație mecanică prelungită între 24 și 48 ore , dar și cei cu abord abdomino-cervical în condițiile apariției complicațiilor postoperatorii imediate de tipul pneumotoraxului.

Concluzia analizei statistice de supraviețuire posoperatorie a fost că:

Gastrectomia totală cu esofagectomie distală prin abord abdomino-toracic deși permite efectuarea unei rezecții eso-gastrice cu limfodisecție abdomino-mediastinală corecte din punct de vedere oncologic, totuși este direct responsabilă dpdv statistic în ceea ce privește mortalitatea postoperatorie.

Controlul clinic postoperator l-am efectuat de rutină la toți pacienții din lotul 2 pentru aprecierea deglutiției pentru solide și lichide, dar și pentru evaluarea funcției ventilatorii mai ales la pacienții operați prin abord toracic. Toraco-freno-laparotomia creează o instabilitate a rebordului costal, iar frenotomia adaugă deteriorări importante ale mecanicii respiratorii, ceea ce poate constitui cauza de deces la pacienții cu disfuncții respiratorii preexistente.

Controlul radiologic l-am efectuat de regulă la 7 zile postoperator cu Gastrografin pentru a depista o eventuala fistulă anastomotică și la 2 săptămâni cu sulfat de bariu. În absența fistulei anastomotice se reia alimentația per os la o săptămână postoperator treptat, inițial cu alimente lichide, apoi semisolide și solide. În lotul 2 cei doi pacienți care au prezentat fistula anastomotică și au fost tratați conservator (drenaj extern al fistulei, suspendarea alimentației per os, alimentație enterală sau parenterală susținută) s-au vindecat prin stenoze care au beneficiat de tratament dilatator cu rezultate funcționale bune.

Supravegherea endoscopică postoperatorie am efectuat-o de rutină la toți pacienții din lotul 2. La cei 2 pacienți care au prezentat fistule anastomotice eso-jeunala și eso-gastrică controlul endoscopic l-am efectuat precoce, și deoarece vindecarea s-a făcut prin apariția unei stenoze anastomotice s-au efectuat sedințe de dilatare a stenozei cu baloane pneumatice sau bujii esofagiene la 3 săptămâni de la închiderea fistulei. Controlul endoscopic l-am efectuat la fiecare 3 luni în primul an postoperator pentru a depista eventuale recidive anastomotice. Supravegherea endoscopică o considerăm necesară și pentru a evalua funcționalitatea complexului anastomotic – repermeabilizarea ansei aferente conduce la apariția refluxului conținutului duodenal la nivelul esofagului cu apariția esofagitei de reflux și a recurenței tumorale. Toți pacienții cu rezecții esogastrice au beneficiat de tratament complementar polichimioterapic la circa 6 săptămâni postoperator cu 5FU și Cisplatina 6 cure la interval de 3 săptămâni.

Pacienții decelați cu recidive locale în primul an postoperator au beneficiat de tratament radiochimioterapic cu următoarele rezultate – s-a practicat la 2 pacienți - la unul dintre aceștia recontrolul prin biopsie endoscopică nu a mai decelat aspecte maligne, iar la celălalt pacient a fost necesară reintervenția chirurgicală cu rezecția anastomozei și refacerea continuității digestive prin anastomoză eso-jeunala pe ansa Y cu o supraviețuire de 11 luni de la a doua intervenție.

Urmărirea pacienților pe termen lung s-a făcut sistematic începând cu anul 2001 și a constatat în controale clinice periodice, TC abdomino-toracică la intervale de 6 luni, endoscopie digestivă superioară și markeri tumorali: CEA și CA 19-9. Depistarea semnelor de evoluție sistemică a bolii – prezența adenopatiilor mediastinale sau abdominale sau a metastazelor viscerale la controalele tomografice, creșterea valorilor markerilor tumorali – a impus reluarea tratamentului polichimioterapic cu scheme terapeutice adecvate.

La pacienții din lotul 2, la momentul ultimului follow-up în 12/2007 erau în viață 27 (62,8%) pacienți. În medie supraviețuitorii au fost urmăriti 24 luni (6 - 60 luni). Supraviețuirea în lotul 2 la 1an a fost de 77,74% față de 55,55% la 1an și 0% la 5 ani în lotul 1.

Concluzia analizei statistice în ceea ce privește supraviețuirea la distanță utilizând metoda Kaplan-Meier este că nu este influențată de tipul operației, sex, tipul tumoral, clasa ASA și abordul chirurgical. În ceea ce privește modelul proporțional de regresie pentru hazard al lui Cox supraviețuirea la distanță este influențată de **vârsta și abordul chirurgical**.

Utilizând analiza statistică multivariată a reieșit că supraviețuirea la distanță este dependentă de vârstă (p_value=0.0129), grading-ul tumoral - G (p_value=0.0297), numărul de metastaze ganglionare - N_meta (p_value=0.0029) și stadiul pT - T (p_value=0.0139), fără a fi dependentă de tipul tumoral, clasa ASA, abordul chirurgical, tipul rezecției, numărul de ganglioni disecați, abdominali sau mediastinali.

Pentru a verifica ipoteza că operația în sine prelungește viața pacienților cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică ar trebui comparat timpul de supraviețuire al pacienților operați cu cel al pacienților neoperați, adică un lot martor, dar care nu poate fi constituit deoarece pacienții nerezecați se aflau în stadii avansate de boală la care speranța de supraviețuire este în medie de 6luni.

Desigur că utilizarea la toți pacienții cu rezecții esogastrice am utilizat tratament complementar polichimioterapic este posibil ca acesta să influențeze supraviețuirea la distanță raportată la tratamentul chirurgical poate în mod inegal cunoscându-se faptul că răspunsul la tratamentul chimioterapic al tumorilor nu este uniform și există o sensibilitate diferită a tumorilor pentru radioterapie sau diferite scheme chimioterapice.

Tabel 7. Tipul paleatiei

TIPUL INTERVENȚIEI	LOT 1	LOT 2
CAZURI NEREZECABILE	46 (100.00%)	22 (100.00%)
Bypass eso-jejunal intratoracic	2 (4.35%)	0 (0.00%)
Bypass cu colon prestenal	0 (0.00%)	2 (9.09%)
Bypass cu colon retrosternal	0 (0.00%)	2 (9.09%)
Gastro- sau jejunostomii	24 (52.17%)	12 (54.54%)
Celiotomii simple	20 (43.48%)	0 (0.00%)
Stent endoscopic	0 (0.00%)	6 (27.27%)

La pacienții cu tumori nerezecabile în momentul diagnosticării principalul scop al terapiei este de paliativ a disfagiei și malnutriției, dar și prevenirea aspirației bronhopulmonare și îmbunătățirea calității vieții. Paleația disfagiei prin instalarea unei sonde definitive de alimentație tinde să fie înlocuită de procedee moderne minim invazive ca de exemplu montarea pe cale endoscopică a unui

stent - metodă utilizată la 7 pacienți din lotul 2, sau la pacienții cu stare biologică bună, dar precari dpdv socio-economic efectuarea unui by-pass tumoral. De asemenea utilizarea laparoscopiei diagnostice a făcut ca laparatomia exploratorie sa fie practic absentă la pacienții din lotul 2. Supraviețuirea medie după tratamentul paleativ este în medie de 6 luni. Utilizarea metodelor endoscopice de inserție a stenturilor face ca procedura să fie mult mai ușor acceptată de către pacient și în același timp conferă o calitate a vieții net superioară față de mijloacele clasice de montare chirurgicală a unei sonde de alimentație.

CONCLUZII FINALE

Înainte de a prezenta obișnuitele concluzii, aş vrea să subliniez faptul că subiectul propus reprezintă o entitate relativ nouă, ce include trei afecțiuni, care până în anul 2000 erau diagnosticate și tratate fiecare în parte: adenocarcinomul esofagian, carcinomul de cardie și adenocarcinomul gastric subcardial. Introducerea definiției adenocarcinomului de joncțiune esogastrică a condus la reunirea acestor afecțiuni cu particularități clinice și morfologice similare, iar depistarea lor de cele mai multe ori în stadii avansate conduce la un prognostic infaust comparabil.

Pe de altă parte, absența unei clasificări TNM proprii adenocarcinomului de joncțiune esogastrică face ca stabilirea stadiului TNM să fie anevoios și uneori interpretabil deoarece atunci când masa tumorală se găsește mai mult de 50% pe esofag se aplică clasificarea TNM pentru tumorile maligne esofagiene și clasificarea TNM pentru tumorile maligne gastrice dacă mai mult de 50% din masa tumorală se găsește la nivelul stomacului.

Clasificarea Siewert pentru adenocarcinomul de joncțiune esogastrică subliniază diversitatea tumorală și este indispensabilă planificării preoperatorii a strategiei chirurgicale.

Tratamentul chirurgical pentru aceasta localizare tumorală a suferit de-a lungul perioadelor de studiu profunde modificări: s-a renunțat definitiv la unele procedee cum ar fi gastrectomia polară superioară pe cale abdominală cu anastomoză esoantrală atât datorită nerespectării criteriilor oncologice, cât și datorită modalității de restabilire a continuității digestive care, actual este considerat un model experimental pentru boala de reflux, abordul prin toracofrenolaparotomie stângă a fost înlocuit cu abordul abdomino-toracic, conservarea integrității diafragmei are un rol important în prevenirea complicațiilor respiratorii în perioada postoperatorie, introducerea unor procedee chirurgicale noi cum ar fi esofagectomia subtotală cu rezecția micii curburii gastrice pe cale abdomino-cervicală în vederea diminuării traumatismului operator.

De asemenea, necesitatea abordării chirurgicale diferite pentru fiecare tip tumoral face ca riscurile operatorii să fie diferite: pentru pacienții ce necesită esofagectomie mult mai mare față de cei la care se practică gastrectomie totală extinsă, precum și riscuri și mai mari la pacienții ce necesită esofagectomie în bloc prin abord transtoracic față de cei cu abord abdomino-transhiatal. De aceea, consider că selecția pacienților pentru un procedeu chirurgical cu risc crescut trebuie să țină seama și de starea biologică a acestora (vârsta, bilanțul cardio-respirator: probele ventilatorii și fracția de ejeecție cardiacă).

Concluziile lucrării se desprind pe de o parte din analiza diagnosticului și tratamentului unui număr de 109 pacienți din lotul de cercetare retrospectivă, pacienți internați și tratați în Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană a Spitalului Clinic Sf. Maria București în perioada 1986-2000, iar pe de altă parte, din analiza lotului prospectiv constituit din 65 pacienți internați în perioada 2001-2006 în aceeași clinică.

Analiza cazurilor din ambele loturi de cercetare combinată cu parcurgerea unei vaste bibliografii selective mi-au permis extragerea următoarelor concluzii:

1. Detectarea precoce a transformării neoplazice a metaplaziei intestinale înainte de debutul simptomelor obstructive conferă cea mai bună șansă de vindecare. De aici, necesitatea aplicării la scară largă a unor programelor de screening al esofagului Barrett la pacienții cu boală de reflux utilizând metode optime – sensibilitate și specificitate cât mai mari, puțin costisitoare, bine tolerate de către pacient, etc – posibil capsula endoscopică. Absența unui program național de depistare și a unor criterii efective de supraveghere a esofagului Barrett face ca depistarea bolii să se facă în stadii simptomatice ceea ce pentru adenocarcinomul de joncțiune esogastrică reprezintă un stadiu avansat.
2. În ciuda supravegherii endoscopice a esofagului Barrett, cel mai frecvent adenocarcinomul se diagnostichează în faze avansate de aceea se impune utilizarea unor metode mai fidele pentru stratificarea riscului de malignizare la pacienții cu leziuni displazice pe esofag Barrett. De asemenea, se impune stabilirea unor criterii adecvate pentru supravegherea evoluției EB, deoarece criteriile histologice actuale bazate pe depistarea displaziei nu sunt suficiente pentru depistarea precoce a adenocarcinomului dezvoltat pe EB.
3. Prevalența crescută a adenocarcinomului în piesele de esofagectomie pentru HGD se datorează faptului că protocoalele de biopsiere endoscopică nu sunt suficient de riguroase pentru a exclude prezența adenocarcinomului înaintea tratamentului chirurgical. Markerii endoscopici curenți precum și cei histologici precum displazia nu pot stratifica suficient riscul de progresie malignă a esofagului Barrett, iar markerii moleculari (p53, Ki67, MUC1, VEGF) nu sunt aplicați la scară largă.
4. Malignizarea esofagului Barrett nu poate fi substanțial prevenită prin chirurgie antireflux sau tratamentul medicamentos cu inhibitori ai pompei de protoni, deși la unii pacienți se constată regresia

gradului displaziei îndeosebi după chirurgie antireflux asociată cu vagotomie supraselectivă și diversie duodenală totală. Totuși chirurgia antireflux este utilă pentru suprimarea refluxului gastro-esofagian cronic, factor direct implicat în malignizarea metaplaziei intestinale.

5. Metodele endoluminale de ablație a metaplaziei intestinale sau a cancerului in situ sunt limitate ca utilizare atât datorită dificultății de stabilire a indicației, complicațiilor pe care le pot induce, cât și pentru posibilitatea apariției metaplaziei intestinale și chiar a adenocarcinomului sub epiteliul neoscuamos. Aplicarea lor este condiționată de aspectul echoendoscopiei esofagiene – prezența adenopatiilor periesofagiene cât și a invaziei submucoasei contraindică metoda.

6. Alături de bilanțul clinico-paraclinic, stadiul TNM este esențial pentru stabilirea rezecabilității tumorale. Laparoscopia diagnostică la pacienții cu tumori voluminoase dar cu indicație de rezecție după aspectul TC toraco-abdominale a câștigat tot mai mult teren, evitând frecvent o laparotomie inutilă pentru a diagnostica carcinomatoza viscero-peritoneală nediagnosticată prin tomografie.

7. Stabilirea preoperatorie a tipului Siewert de adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică este necesară pentru alegerea strategiei chirurgicale, dar indicația trebuie să fie individualizată pentru fiecare pacient având în vedere starea biologică și riscurile operatorii.

8. Esofagectomia subtotală cu rezecția micii curburii gastrice pe cale abdomino-cervicală pare o metodă atractivă pentru tumorile de tipul I, datorită faptului că se evita toracotomia, iar localizarea distală a formațiunii tumorale nu implică riscuri majore în timpul disecției oarbe a esofagului. Se poate imputa acestui procedeu lipsa disecției sistematice a ganglionilor mediastinali inferiori obligatorie pentru obținerea unei rezecții radicale.

8. Abordul joncțiunii eso-gastrice prin toraco-freno-laparotomie permite efectuarea unei rezecții eso-gastrice cu limfodisecție abdomino-mediastinală corecte din punct de vedere oncologic, dar cu implicații directe în ceea ce privește mortalitatea postoperatorie. Acest abord antrenează în perioada postoperatorie prelungirea perioadei de ventilație mecanică, cu consecințe directe în ceea ce privește complicațiile pulmonare postoperatorii.

9. La pacienții vârstnici cu deficiențe respiratorii, gastrectomia totală cu esofagectomie distală pe cale abdomino-transhiatală – procedeul Hill poate fi o metodă chirurgicală optimă, chiar dacă este practică cu intenție de paleație, deoarece pe această cale limfodisecția mediastinală este incompletă. Evitarea toracotomiei la acești pacienți poate fi salutară datorită scăderii traumatismului operator, diminuând astfel riscul operator.

10. Limfodisecția abdomino-mediastinală este obligatorie în vederea obținerii unei rezecții cu viză curativă, având în vedere tendința progresiei diseminării limfatice în sens cranial spre ganglionii

mediastinali inferiori și în sens caudal spre ganglionii perigastrici, celiaci, ai arterei hepatice proprii, ai arterei splenice și spre ganglionii din hilul splinei. Frecvența metastazelor ganglionare a fost de 81% în lotul prospectiv.

11. Splenectomia de principiu este indicată pentru tipul tumoral II și III, dat fiind frecvența mare a metastazelor limfatice în ganglionii din hilul splinei, iar pentru tipul tumoral I se poate practica splenectomie de necesitate – dacă intraoperator se constată imposibilitatea limfodiseceției în hilul splinei fără splenectomie. Datorită utilizării de principiu a profilaxiei bolii tromboembolice, asocierea splenectomiei nu a influențat morbiditatea și mortalitatea postoperatorie.

12. Controlul histopatologic extemporaneu al tranșei esofagiene trebuie efectuat de rutină, cu atât mai mult la rezecțiile limitate eso-gastice prin abord abdomino-transhiatal, disecția limitată a esofagului supratumoral pe această cale chiar după secțiunea pilierilor diafragmatici pe de o parte, iar pe de altă parte datorită tendinței diseminării tumorale submucoase la nivelul esofagului ridică riscul unei tranșe esofagiene invadate. Recupa tranșei esofagiene în țesut neinvadat poate duce la modificarea atât a abordului chirurgical, cât și a modalității de restabilire a continuității digestive.

13. Instalarea unei jejunostomii a minima este indicată întotdeauna, dovedindu-se salutară în cazul apariției unei fistule anastomotice, la un pacient cu scădere ponderală importantă în ultimele luni, în imposibilitatea de a se alimenta per os în prima săptămână postoperatorie și la care posibilitatea unei reintervenții după o intervenție de mare amploare trebuie luată în calcul.

14. Scăderea morbidității și a mortalității postoperatorii în ultima perioadă de timp se explică prin selecția adecvată a procedurii chirurgicale ținând cont de tipul tumoral, dar și de starea biologică a pacientului alături de îmbunătățirea managementului în perioada preoperatorie și postoperatorie, dar și prin acumularea experienței echipei anestezico-chirurgicale în ceea ce privește chirurgia esofagiană și a joncțiunii esogastrice.

15. Supraviețuirea postoperatorie este dependentă de variabila tipul de operație (p-value=0.0399) și independentă de clasa ASA (p-value=0.0705), sexul pacientului (p-value=0.2211), vârsta (p-value=0.4288) și neconcludentă dpdv statistic față de tipul tumoral (p-value=0.0).

16. Supravegherea endoscopică în primul an postoperator la intervale de 3 luni se impune pentru detectarea recidivelor tumorale, dar și pentru evaluarea funcționalității complexului anastotic. La pacienții cu anastomoze eso-jejunale pe ansă în Ω cu dispozitiv antireflux: stricțiunea ansei aferente și ansa eferentă lungă de 50cm trebuie urmărită starea ansei aferente – repermeabilizarea stricțiunii Rosanov conduce la apariția unui reflux masiv al conținutului duodenal la nivelul esofagului ceea ce va favoriza recurența tumorală.

17. Dilatarea endoscopică precoce la pacienții cu stenoze anastomotice conduce la rezultate funcționale bune. Închiderea fistulelor anastomotice prin tratament conservator – drenajul dirijat al fistulei, întreruperea alimentației per os, alimentație enterală susținută – se face prin apariția unei stenoze, care trebuie dilatată la aproximativ 3 săptămâni de la închiderea fistulei.

18. Supraviețuirea la distanță este dependentă de vârstă ($p_value=0.0129$), grading-ul tumoral - G ($p_value=0.0297$), numărul de metastaze ganglionare - N_meta ($p_value=0.0029$) și stadiul pT - T ($p_value=0.0139$), fără a fi dependentă de sexul pacientului, tipul tumoral, clasa ASA, abordul chirurgical, tipul rezecției, numărul de ganglioni disecați, abdominali sau mediastinali.

19. În adenocarcinoamele de joncțiune esogastrică avansate local, frecvența mare a metastazelor ganglionare (81%) mai ales la pacienții cu tipul tumoral III și rezultatele nefavorabile la distanță obținute prin intervenția chirurgicală ca unică măsură terapeutică indică necesitatea unei abordări multimodale pre și postoperatorii utilizând metode de selecție a pacienților cu predicție cât mai bună pentru tratamentul neoadjuvant: fie PET/CT care are la bază evaluarea răspunsului metabolic, fie markeri genetici cum ar fi prezența supraexpresiei proteinei p53 și creșterea indicelui de proliferare Ki-67, supraexpresia VEGF, etc.

20. Chirurgia paleativă la pacienții cu tumori nerezecabile sau la cei la care tratamentul radiochimioterapic nu a fost benefic are drept scop paleația disfagiei. Actual, utilizarea stenturilor eofagiene transtumorale inserate pe cale endoscopică reprezintă o metodă modernă pentru a asigura pacientului posibilitatea alimentației per os și o reinserție socială a pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System - World Health Organization Classification of Tumours , Lyon 2000, 31-32
2. Siewert J.R., Stein H.J.: Classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-1459.
3. Sobin LH, Wittekind Ch (eds): Union Internationale Contre le Cancer (UICC): TNM-Classification of Malignant Tumors, ed 5. New York, Wiley-Liss, 1997.
4. Chang J.T., Katzka D.A. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Arch Intern Med.* 2004; 164(14):1482-8
5. De Meester SR, Wickramasinghe KS, Lord RVN 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
6. Morales CP, Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Barrett's, bacteria and biomarkers. *Am Gastroenterol* 2003;98(4):459-62
7. Hillman LC, Chiragakis L, Clarke AC, et al. Barrett's esophagus: Macroscopic markers and the prediction of dysplasia and adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18(5):526-33
8. Cameron A.J, Carpenter H.A. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(4):586-91
9. Fiore D., Baggio V., Ruol A., et al. Multimodal imaging of esophagus and cardia cancer before and after treatment. *Radiol Med (Torino).* 2006 Sep;111(6):804-17
10. Cooper B.T., Chapman W., Neumann C.S., Gearty J.C. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(6):727-33
11. Fennerty M.B., Triadafilopoulos G Barrett's-related esophageal adenocarcinoma: is chemoprevention a potential option? *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(8):2302-5
12. von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR Barrett's esophagus and Barrett's carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2003; 5(3):203-9
13. Stein HJ, Feith M, Mueller J et al. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2000; 232(6):733-42
14. Sleghria S., Wei J.T., Hall M., Shaheen NJ, Sharma P. The incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus undergoing endoscopic ablation therapy: A systematic review of the literature. *Gastroenterology.* 2004;126(suppl 2):A-50.

- 15.Hage M., Siersema P.D., Vissers K.J. et al.Genomic analysis of Barrett's esophagus after ablative therapy: persistence of genetic alterations at tumor suppressor loci. *Int J Cancer*.2006 Jan 1;118(1):155-60
- 16.Thon KP Surgical treatment of early adenocarcinoma arising in Barrett's oesophagus *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2004; 93(49):2051-6
- 17.Braghetto I., Csendes A., Cardemil G. et al. Open transthoracic or transhiatal esophagectomy versus minimally invasive esophagectomy in terms of morbidity, mortality and survival. *Surg Endosc.* 2006 Nov;20(11):1681-6.
- 18.Ulrich B., Zahedi A.Technical aspects and results of the transhiatal resection in adenocarcinomas of the gastroesophageal junction.*Dis Esophagus.* 2001;14(2):115-9.
- 19.Rudiger Siewert J., Feith M., Werner M., Stein H.J. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg.* 2000 Sep;232(3):353-61
- 20.Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: first results of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25:200s. Abstract 4511.
- 21.David P. Kelsen Advances in the Treatment of Gastroesophageal Cancer Conference Coverage, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 43rd Annual Meeting, June 1 - 5, 2007, Chicago, Illinois Medscape Hematology-Oncology, August 2007