

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN CANCERUL ESOFAGIAN: ROLUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL

B. Filip[✉], I. Huțanu, I. Radu, Maria-Gabriela Aniței, V. Scripcariu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Clinica I Chirurgie Oncologică, Institutul Regional de Oncologie Iași

THERAPEUTIC STRATEGIES IN OESOPHAGEAL CANCER: THE PLACE OF SURGICAL TREATMENT (Abstract): Any attempt to define the place of surgery in the treatment of oesophageal cancer should consider the major changes that occurred during the last two decades: major shift in histologic type, improved staging methods, spectacular reduction of operative risk, standardization of oncologic principles of resection and the development of multimodality therapeutic strategies. Surgical treatment plays an essential role in management of esophageal cancer and it is preferable to be done by trained surgical teams in large volume centers. Optimal surgical treatment strategies include appropriate patient selection, accurate staging, and risk assesment, selection of appropriate surgical approach, and the use of multimodality treatment. Esophagectomy remains the main treatment of esophageal carcinoma, but in half of cases patients are unresectable at the time of diagnosis due to presence of systemic disease. Two major surgical strategies to improve survival rates after esophagectomy have emerged during the past decades: limited (transhiatal esophagectomy) and extended (transthoracic esophagectomy) with two field lymphadenectomy. In the short term, transhiatal esophagectomy is accompanied by less morbidity, in the long term is preferable for tumors at gastro-oesophageal junction without involved lymph nodes of chest. For patients suitable for surgery, transthoracic esophagectomy with mediastinal and abdominal lymphadenectomy is preferred. This article provides an up-to-date of options for surgical managing of esophageal cancer and outlines of surgical technique.

KEY WORDS: ESOPHAGEAL CANCER; SURGERY; LYMPHADENECTOMY; SURVIVAL

SHORT TITLE: Cancerul esofagian – rolul tratamentului chirurgical
Esophagian cancer – place of surgery

HOW TO CITE: Filip B, Huțanu I, Radu I, Aniței MG, Scripcariu V. [Therapeutic strategies in oesophageal cancer: the place of surgical treatment] *Jurnalul de chirurgie (Iași)*. 2013; 9(2): 137-148. DOI: 10.7438/1584-9341-9-2-4.

INTRODUCERE

Cancerul esofagian (CE) cu 482.300 cazuri noi și 406.800 decese anual ocupă locul 8 ca frecvență în lume și reprezintă a 6-a cauză de deces prin cancer [1].

Majoritatea cancerelor esofagiene sunt reprezentate de carcinoame scuamocelulare sau de adenocarcinoame; un număr redus de cazuri includ leiomiocarcomele, tumorile stromale sau tumori nediferențiate.

În zona cu risc maxim, ce se întinde din partea nordică a Iranului, trecând prin Asia centrală până în zona de nord a Chinei, majoritatea cazurilor sunt reprezentate de

carcinoamele scuamocelulare [2]. Factorii de risc majori în dezvoltarea acestui tip de tumoră nu sunt complet cunoscuți, dar se crede că statusul nutrițional precar, consumul scăzut de fructe și vegetale, și consumul de băuturi alcoolice la temperaturi crescute ar avea un rol important.

În zonele cu risc scăzut, cum ar fi Europa de Vest și nordul Americii se pare că fumatul și consumul de alcool sunt întâlnite la peste 90% din cazurile de cancer scuamocelulare [3].

Ratele de incidență pentru cele două tipuri majore de CE prezintă variații istorice

Received date: 28.02.2013

Accepted date: 10.03.2013

Adresa de corespondență: Dr. Bogdan Filip
Clinica I Chirurgie Oncologică, Institutul Regional de Oncologie Iași
Str. General Henry Mathias Berthlot nr. 2-4, 700483, Iași
Tel.: 0040 (0) 745 25 31 49
E-mail: bfilip79@yahoo.com

astfel: incidența adenocarcinomului esofagian a crescut în America de Nord și Europa de Vest odată cu creșterea incidenței obezității iar incidența carcinomului scuamocelular a scăzut în aceeași zonă odată cu scăderea consumului de alcool și a fumatului. Există zone din Asia, cum ar fi Taiwan, în care incidența carcinomului scuamocelular este în creștere datorită consumului crescut de alcool și a fumatului [4].

Carcinomul scuamocelular și adenocarcinomul esofagian reprezintă două entități anatomoclinice diferite prin localizare, factori predispozanți, biologie tumorală și evoluție. Ca și recunoaștere a acestor diferențe cea mai nouă clasificare TNM din 2010 separă aceste două entități printr-o stadializare diferită [5].

În practica clinică există o controversă privind abordul terapeutic diferențiat al acestor două entități anatomoclinice. Indiferent de tipul histologic, aproximativ 50-60% din pacienți se prezintă cu leziuni local avansate sau metastatice. Prolungirea supraviețuirii este posibilă la un număr limitat de pacienți, pe când paliatia reprezintă tratamentul ales pentru majoritatea acestora. Pentru pacienții cu leziuni localizate, potențial rezecabile, supraviețuirea mediană este corelată cu stadiul tumoral. Doar o minoritate de pacienți prezintă o boală limitată la mucoasă sau submucoasă cu o șansă de vindecare în urma tratamentului chirurgical sau, pentru un subgrup selectat de pacienți, prin rezecție endoscopică.

Majoritatea pacienților prezintă în momentul diagnosticului tumori care invadează peretele esofagian (T₃) sau au diseminare limfatică ceea ce limitează în mod considerabil supraviețuirea la distanță. Dintre aceștia doar 15-20% pot fi vindecați prin tratamentul multimodal. Tratamentul optim pentru acești pacienți este controversat, centrele cu experiență în tratamentul CE recomandând efectuarea tratamentului neoadjuvant chimio-radioterapeutic la cei cu tumori peste T₂ sau/și cu diseminare ganglionară la diagnostic.

În virtutea acestor considerente, o selecție corespunzătoare a pacienților la tratamentul paliativ, chimio-radioterapeutic sau chirurgical este dependentă de evaluarea corectă a stadiului tumoral și a comorbidităților prezente.

TESTE DIAGNOSTICE

Examenul clinic are valoare limitată în diagnosticarea în faze potențial curative. Simptomele precoce ale cancerului esofagian sunt subtile și nespecifice; pacientul poate descrie disfagie tranzitorie pentru alimente solide și care sunt măcinate incomplet, senzație de discomfort retrosternal sau de pirozis. Pacienții cu leziuni local avansate prezintă prin obstrucția mecanică a lumenului esofagian, disfagie progresivă frecvent asociată cu scădere ponderală. Disfonia poate fi semnul unei leziuni local avansate. Tusea recurentă și pneumopatiile recidivante pot fi cauza unei fistule traheobronșice, complicație tardivă a CE cauzată de invazia directă a peretelui posterior traheal sau/și a bronhiei principale (în general stângi).

Tranzitul eso-gastro-duodenal (TEGD) cu substanță de contrast poate sugera diagnosticul de CE. În formele avansate poate îmbrăca aspecte caracteristice de stenoză excentrică, însoțită uneori de dilatația segmentului suprajacent [6]. În suspiciunile de fistulă eso-traheală (bronșică) se recomandă utilizarea indexului opac hidrosolubil de tipul Gastrografin® [6]. TEGD permite aprecierea lungimii tumorii, parametru care este un factor independent de predicție a supraviețuirii [6].

Endoscopia digestivă superioară (EDS) reprezintă „gold standard” în diagnosticul cancerului esofagian. Deși vizualizarea endoscopică a unei leziuni esofagiene poate fi patognomonică pentru diagnosticul de malignitate, este necesară documentarea histopatologică prin biopsii tumorale multiple. Studiile efectuate au demonstrat că acuratețea diagnostică depinde de numărul de biopsii esofagiene efectuate: pentru biopsia unică o acuratețea este apreciată la 93%, 3 biopsii de 95% și 7

biopsii de 98% [7]. Asocierea unui periaj citologic la cele 7 biopsii a crescut acuratețea diagnostică la 100% [7]. Cromoendoscopia, prin colorare cu soluție Lugol, poate ușura identificarea ariei de biopsiat și are un rol în determinarea extensiei tumorale, precum și în decelarea leziunilor sincrone esofagiene [8].

STADIALIZAREA PREOPERATORIE

O corectă stadializare preoperatorie este esențială pentru estimarea prognosticului maladiei și efectuarea unei scheme de tratament adecvate. Stadializarea uzuală este TNM a American Joint Committee on Cancer (AJCC) / International Union Against Cancer (UICC). Ultima clasificare din 2010 a introdus o separare a celor două tipuri histopatologice majore față de clasificarea din 2002, în urma unei analize de supraviețuire a 4627 pacienți cu cancer de esofag și joncțiune gastro-esofagiană care au urmat doar tratament chirurgical și la care s-a demonstrat că la pacienții fără interesare ganglionară supraviețuirea este direct dependentă de stadiul T, tipul histologic, gradul de diferențiere și localizarea tumorală [9]. Alte diferențe majore față de clasificarea din 2002 includ: redefinirea tumorilor *in situ* ca și displazie de grad înalt, subclasificarea tumorilor T₄ în funcție de rezecabilitatea structurilor adiacente invadate, subclasificarea statusului ganglionar în funcție de numărul de ganglioni regionali invadați, realocarea în grupe de stadiu utilizând categoriile T, N, M cât și gradul de diferențiere histologic, iar pentru tumorile scuamocelulare funcție de localizarea tumorală, reîncadrarea tumorilor Siewert III (tumori localizate în primii 5 cm de stomac cu invazia joncțiunii gastro-esofagiene și a esofagului proximal). Așa cum a fost menționat această nouă clasificare a fost reevaluată utilizând datele de supraviețuire la pacienții la care nu a fost efectuat un tratament neoadjuvant, utilitatea acestei clasificări la pacienții care au efectuat tratament multimodal este limitată și este supusă verificării periodice [10,11]. O altă

modificare majoră a clasificării din 2010 este legată de definirea adenopatiei loco-regionale. Sunt considerate grupe ganglionare regionale pentru esofagul toracic: ganglionii periesofagieni superiori situați cranial de vena azygos, subcarinali și periesofagieni inferiori situați inferior de crosa venei azygos; pentru esofagul abdominal: ganglionii esofagieni inferiori, diafragmatici, pericardiali, gastrici stângi și celiaci. Invazia altor grupe ganglionare este considerată ca metastază la distanță (ganglionii cervicali sau celiaci pentru tumorile intratoracice). În noua clasificare se consideră ca factor de prognostic independent numărul ganglionilor pozitivi.

Examenul computer tomografic (CT) toraco-abdominal realizează evaluarea tumorii primare din punct de vedere al invazivității locale și al diseminării limfatice, și a diseminării metastatice. Cu toate acestea examenul CT are valoare limitată pentru stadializarea loco-regională, prin incapacitatea de a prezice cu acuratețe invazia transmurală și statusul tumoral al adenopatiilor [12]. CT are o sensibilitate de 50% și o specificitate de 83% pentru detectarea metastazelor ganglionare regionale. Pentru metastazele ganglionare abdominale sensibilitatea și specificitatea CT este de 42%, respectiv 93%, iar pentru metastazele la distanță de 52%, respectiv 91% [12].

Alt dezavantaj al examenului CT este capacitatea limitată de a detecta metastazele de mici dimensiuni (sub 1 cm), lucru care este evaluat cu acuratețe mai mare de către tomografia cu emisie de pozitroni (positron emission tomography – PET) [12].

Explorarea prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) nu aduce informații suplimentare față de examenul CT [13]. Dezavantajele utilizării RMN ar fi costul crescut și artefactele de mișcare datorate respirației și contractilității cardiace. Specificitatea și sensibilitatea RMN pentru profunzimea invaziei tumorale este de 40%, respectiv 63%, iar pentru detectarea metastazelor ganglionare de 68%, respectiv 62% [13].

Examenul ecoendoscopic reprezintă cea mai sensibilă tehnică imagistică de evaluare a extensiei locoregionale (Fig. 1), cu o acuratețe pentru categoriile T și N între 80 și 90% [14] și oferă o mai bună stadializare TNM decât CT, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau PET, în special pentru predicția invaziei ganglionare [15]. Efectuarea puncției cu ac fin a maselor ganglionare suspecte crește această acuratețe. Un inconvenient al acestei explorări este faptul că transductorul nu poate depăși leziunile stenotice. În aceste condiții examenul ecoendoscopic poate substadializa tumora datorită vizualizării incomplete a tumorii sau a ganglionilor periesofagieni. Criteriile ecoendoscopice ale ganglionilor metastatici sunt dimensiunea peste 1 cm și aspectul hipoecogen cu margini slab conturate [16]. Astfel ecoendoscopia are o acuratețe de 80% pentru caracterizarea ganglionilor cervicali paraesofagieni, recurențiali drepti, paratraheali stângi, paraesofageali superiori și inferiori, infracarinali [14]. Această explorare este folosită pentru restadializarea pacienților care au urmat un tratament radiochimioterapic dar cu o acuratețe scăzută în caracterizarea răspunsului la neoadjuvanță [17].

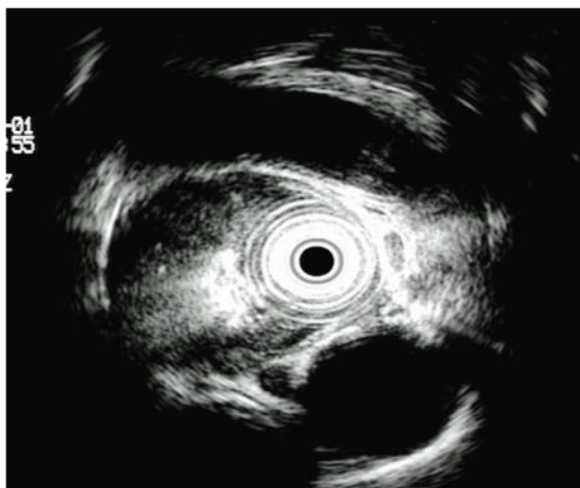


Fig. 1 Explorarea ecoendoscopică pentru tumoră esofagiană mediotoracică

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) utilizează 18-Fluorodeoxiglucoză reprezintă o metodă noninvazivă cu o mai mare

sensibilitate decât CT sau ecoendoscopie pentru detectarea metastazelor la distanță [12]. Rezultatele studiilor estimează că în 20% din cazuri este realizată o stadializare care schimbă indicația terapeutică și reduce numărul de pacienți la care este decelată boala metastatică în momentul intervenției chirurgicale [18]. Un dezavantaj al explorării PET este rezoluția spațială deficitară ce face dificilă localizarea anatomică a captării 18-Fluorodeoxiglucuzei. Această limitare a fost semnificativ redusă prin combinarea PET cu CT - PET-CT, tehnică în care explorările PET și CT sunt efectuate secvențial utilizând un scanner hibrid PET/CT. Imaginile obținute sunt îmbinate utilizând un software specific permițând ca datele fiziologice de la PET să fie localizate anatomic conform imaginilor CT (Fig. 2). Măsurarea SUV (Standardized Uptake Value) ce reflectă activitatea metabolică a tumorii poate fi folosită ca factor prognostic al evoluției tumorii, o captare ridicată poate prezice o supraviețuire redusă [19]. Evaluarea SUV în momentul diagnosticului nu a fost demonstrat ca fiind factor de predicție al răspunsului la tratamentul neoadjuvant [20,21]. În aditie la detectarea metastazelor oculte, PET-CT oferă informații despre răspunsul metabolic al tumorii în timpul sau după tratamentul neoadjuvant, fapt ce poate fi util în selecția pacienților pentru tratamentul chirurgical.

Pentru a limita agresivitatea tratamentului chirurgical la pacienții cu boală local avansată a fost propusă utilizarea tehnicilor minim invazive pentru evaluarea metastazelor peritoneale oculte în special pentru localizarea esofagiană inferioară sau de joncțiune gastro-esofagiană [22].

Toracosopia și laparoscopia diagnostică au fost studiate în scopul detecției metastazelor ganglionare celiace și intratoracice [23]. S-a constatat o subdiagnosticare a statusului ganglionar prin CT în 50% din cazuri, prin IRM în 40% și prin ecoendoscopie în 30% din cazuri comparativ cu evaluarea toracosopică sau laparoscopică. Ghidurile NCCN recomandă explorarea laparoscopică opțională dacă nu există evidență de boală metastatică și

tumora este localizată la joncțiunea esogastrică [24]. Adiția examenului endoscopic la laparoscopie poate crește acuratețea evaluării locoregionale și intraperitoneale [25].

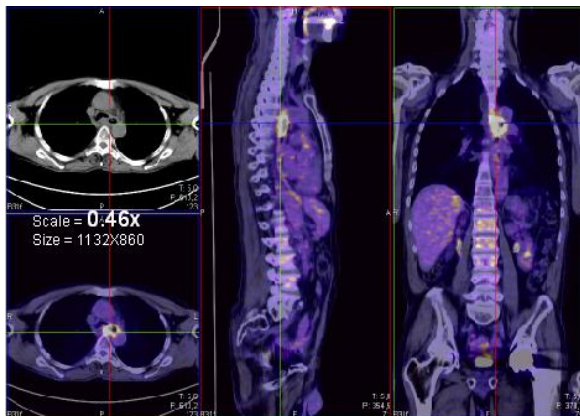


Fig. 2 Explorare PET-CT în cadrul unui cancer scuamocelular mediotoracic

Bronhoscopia este recomandată a se efectua la pacienții cu boală local avansată nemetastatică situată la un nivel supracarinal [26]. Un studiu prospectiv ce a inclus pacienți candidați la tratament chirurgical a arătat că bronhoscopia poate contraindica tratamentul chirurgical la 10% din pacienți [27].

Conform datelor prezentate sunt deci recomandate ca examene de primă intenție:

- 1) examenul clinic complet;
- 2) CT toraco-abdominală;
- 3) bronhoscopie pentru tumorile esofagului toracic superior și mediu;
- 4) examen ORL pentru cercetarea unei paralizii recurențiale sau a unui cancer sincron;
- 5) CT cerebral sau scintigrafie osoasă în cazul unei simptomatologii sugestive.

După excluderea bolii metastatice la examinările precedente se asociază:

- 1) ecoendoscopia pentru aprecierea gradului de invazie parietală și a adenopatiilor;
- 2) ecoendoscopia de înaltă frecvență pentru tumori superficiale la care se intenționează rezecție endoscopică, prin evaluarea cu precizie a profunzimii extensiei tumorale

Ca și alternative la aceste explorări se pot folosi: radiografia toracică, ecografia abdominală, tranzitul baritat esofagian, ecografia cervicală sau supraclaviculară, PET, laparoscopia sau toracosopia exploratorie.

Criteriile absolute de non-rezecabilitate sunt:

- 1) invazia structurilor mediastinale (T_4): arbore traheo-bronșic, aortă ;
- 2) Metastaze viscerale sau ganglionare la distanță (M_{1a} , M_{1b}).

Evaluarea stării generale are un rol important în selectarea pacienților candidați la o anumită formă de tratament datorită comorbidităților prezente în momentul diagnosticului care pot împiedica fie efectuarea tratamentului radio-chimioterapic fie a celui chirurgical. Aceste explorări includ: bilanț nutrițional (procent de scădere ponderală, proteinemie, albuminemie, prealbuminemie), evaluarea statusului respirator (probe funcționale respiratorii și gazometrie sangvină), cardiovascular (evaluare clinică, EKG, ecocardiografie), creatininemie și clearance de creatinină, bilanț hepatic, consiliere privind renunțarea la fumat sau consum de alcool [28].

În urma evaluării statusului general al pacientului sunt o serie de *criterii absolute de inoperabilitate* [28]:

- 1) insuficiența respiratorie:
 - $PaO_2 < 60$ mmHg,
 - $PaCO_2 > 45$ mmHg,
 - VEMS < 1000 mL/sec,
- 2) ciroza hepatică decompensată;
- 3) insuficiența renală (creatinină peste 1,25 valoarea de referință);
- 4) antecedente recente de infarct miocardic sau cardiopatie evolutivă.

Contraindicațiile relative sunt [28]: vârsta peste 75 de ani, scădere ponderală peste 15%, arteriopatie severă, scor ECOG > 2 .

MODALITĂȚI DE TRATAMENT AL CE

Tratamentul chirurgical reprezintă unicul tratament pentru cancerul precoce ($T_{1-2}N_0$) sau ca asociere la tratamentul radio-

chimioterapic pentru leziunile local avansate (T₃, T₁₋₂N⁺) [24,29].

Pentru tumorile *in situ* se practică mucosectomia endoscopică cu controlul histopatologic atent al marginilor de rezecție [24,29].

Tehnicile chirurgicale utilizate diferă în funcție de sediul anatomic al leziunii, statusul general al pacientului, tipul de limfadenectomie ales și de experiența echipei chirurgicale. Vom descrie pe scurt tehnicile chirurgicale cel mai frecvent utilizate în tratamentul cancerului esofagian și de joncțiune gastroesofagiană fără a intra în detalii de tehnică chirurgicală.

Pacienții cu adenocarcinom sau cancer scuamocelular localizat la nivelul esofagului toracic mediu sau inferior beneficiază de esofagectomie totală în principal datorită riscului de leziuni sincrone mucoase sau „skip-lesions” submocoase [30]. Dacă este efectuată o esofagectomie „subtotală” este obligatorie evaluarea extemporanee a marginilor de rezecție.

Esofagectomia transhiatală, Ivor-Lewis (transtoracică) sau triplul abord (McKeown) sunt cele mai utilizate tehnici în America de Nord și Europa, pe când esofagectomia cu triplu chiuraj ganglionar este preferată în țările asiatice [31].

Grefonul esofagian cel mai utilizat este reprezentat de stomac, dar poate fi folosit colonul sau jejunul [32,33]. Utilizarea acestor două din urmă impun efectuarea a două anastomoze suplimentare [34].

Esofagectomia transhiatală poate fi utilizată pentru toate localizările neoplazice printr-o laparotomie mediană și o incizie cervicală, cu disecție boantă esofagiană și crearea unei anastomoze cervicale [35].

Dezavantajul major este reprezentat de incapacitatea efectuării unui chiuraj ganglionar mediastinal. Cea mai largă serie de pacienți la care s-a practicat această tehnică raportează o mortalitate de 4% și fistule cervicale de 13% [36]. Alte complicații descrise sunt paralizia recurențială, chylotoraxul, leziunile traheale [36].

Esofagectomia Ivor-Lewis poate fi utilizată în tratamentul CE de treime inferioară și combină o laparotomie mediană cu o toracotomie dreaptă (Fig. 3) și anastomoză intratoracică eso-gastrică, ceea ce permite o limfadenectomie directă toraco-abdominală. Dezavantajele acestei tehnici sunt capacitatea limitată de a oferi un clearance esofagian în limite de siguranță oncologică, localizarea toracică a anastomozei și riscul crescut de reflux biliar [37]. Apariția unei fistule la nivel toracic duce la un risc crescut de morbiditate și mortalitate [38].

Studiile prospective [39,40] precum și rezultatul unei meta-analize [41] demonstrează supraviețuire similară comparativ cu tehnicile transhiatale.

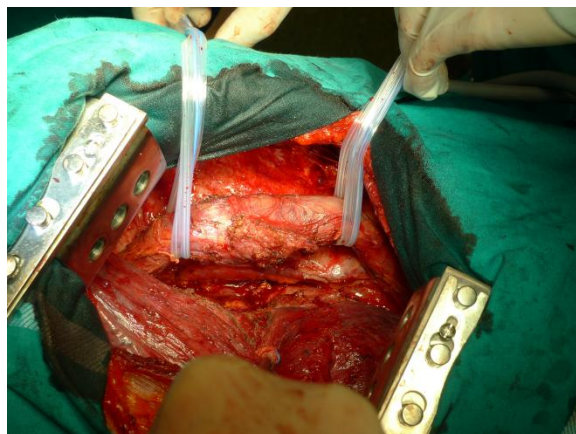


Fig. 3 Disecția esofagului prin toracotomie dreaptă

O modificare a tehnicii Ivor-Lewis ce include o incizie toraco-abdominală stângă cu rezecție esofagogastrică parțială și anastomoză esogastrică intratoracică sub arcul aortic [42] poate fi utilizată ca alternativă pentru tumorile de joncțiune eso-gastrică.

Esofagectomia prin triplu abord, ca și combinație a celor două tehnici descrise mai sus, permite o esofagectomie totală prin abord toracic, abdominal cu anastomoză cervicală [43,44].

Acest tip de abord permite efectuarea unei limfadenectomii complete abdominale și toracice.

Abordul toracic ca prim timp operator permite evaluarea rezecabilității și efectuarea rezecției și limfadenectomiei mediastinale, fiind urmat de timpul abdominal ce exclude boala metastatică și permite mobilizarea stomacului cu crearea grefonului de substituție și limfadenectomia pe câmpul abdominal. Timpul final este reprezentat de incizia cervicală stângă ce permite transecția esofagului și exizia piesei de rezecție la nivel abdominal cu ascensionarea grefonului și anastomoza la acest nivel. Avantajele anastomozelor cervicale sunt reprezentate de managementul mai facil al unei complicații fistulare, incidența scăzută a refluxului biliar și plasarea anastomozelor în afara câmpului de iradiere toracic.

Cancerurile localizate la nivelul joncțiunii esogastrice pot fi tratate prin abord toraco-abdominal, gradul de rezecție gastrică fiind dictat de extensia la nivelul polului superior gastric, sau prin tehnici transhiatale. Un studiu randomizat de fază III a analizat rezultatele postoperatorii la pacienții cu tumori de joncțiune gastroesofagiană Siewert I sau II la care s-au aplicat tehnici transhiatale sau transtoracice [45]. Nu au fost diferențe din punct de vedere al mortalității postoperatorii, dar complicațiile pulmonare și fistula de duct toracic au fost mai frecvente după tehnicile transtoracice. De asemenea, durata de spitalizare în secția de terapie intensivă și durata totală de spitalizare a fost mai mare la acești pacienți. Nu au fost observate diferențe din punct de vedere al supraviețuirii la 5 ani.

Tehnicile minim-invasive au ca avantaj inciziile parietale minime, pierderile scăzute de sânge, rata scăzută de complicații în special cardio-pulmonare, durata scăzută de spitalizare [46].

O meta-analiză a 12 studii ce au inclus pacienți cu esofagectomie minim-invazivă sau hibridă nu a arătat diferențe privind mortalitatea la 30 de zile [47].

Cu toate că nu au fost diferențe în ceea ce privește incidența fistulelor anastomotice, pacienții cu tehnici minim-invasive hibride

au prezentat mai puține complicații fistulare (OR: 0,51; 95% CI 0,28-0,91).

Tehnicile minim-invasive (Fig. 4) au fost asociate cu pierderi scăzute de sânge, rată scăzută de complicații pulmonare, cu o reducere globală de morbiditate de 50% [47]. Tehnicile hibride au prezentat aceeași rată de morbiditate ca și chirurgia deschisă prin păstrarea toracotomiei sau a laparotomiei ca și factor de risc.

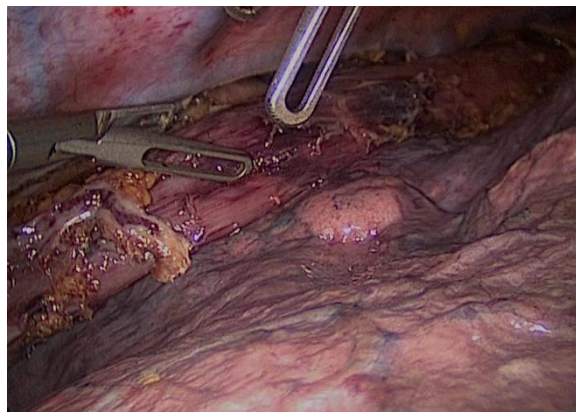


Fig. 4 Aspect final al unei esofagectomii prin abord toracosopic

Până în prezent nu există un consens privind *extensia limfadenectomiei* în CE. Examinarea a minim 6 ganglioni mediastinali este necesară pentru o evaluare corectă a statusului ganglionar toracic și se recomandă rezecția a minim 15 ganglioni (abdominali și toracici).

Tehnica cea mai utilizată este limfadenectomia pe două câmpuri (toracic și abdominal) ce este asociată cu cel mai bun control loco-regional. Tehnicile extensive ce asociază limfadenectomia cervicală sunt larg utilizate în țările asiatice pentru tumori esofagiene cervicale și de treime superioară [48]. Cel puțin două studii randomizate au comparat beneficiile diferitelor tipuri de limfadenectomie în tratamentul cancerului esofagian și nu au demonstrat beneficii ale tehnicilor extensive [45,49].

Rezultate tardive după tratamentul chirurgical diferă în funcție de nivelul de expertiză al centrului chirurgical.

Supraviețuirea medie la 5 ani este de 30% pe serii multicentrice [50] și de 40% dacă sunt incluse doar centrele cu experiență [51].

RADIOTERAPIA ȘI CHIMIOTERAPIA

Tratamentul definitiv radio-chimioterapic este adresat cancerelor non-operabile sau non-rezecabile nemetastatice. În cazul asocierii radio-chimioterapice doza totală a radioterapiei este recomandată a fi de 50 Gy, o doză mai mare nu ameliorează supraviețuirea [52]. Radioterapia exclusivă poate fi luată în considerare la pacienții la care există contraindicații clare pentru tratamentul chimioterapic [24]. Tratamentul brahiterapic se poate utiliza ca și modalitate de dezobstrucție esofagiană pentru tratamentul paliativ al disfagiei [24].

Asocierea radiochimioterapiei și chirurgiei face parte din tratamentul multimodal al cancerului esofagian și este adresată tumorilor local avansate cu invazie ganglionară în momentul diagnosticului pentru ca s-a observat că prin aplicarea acestui protocol de neoadjuvanță sunt obținute cele mai bune rezultate la distanță [53,54].

Conceptul de *salvage surgery* este aplicat în cazurile absenței răspunsului la tratamentul neoadjuvant radio/chimioterapic. Până în prezent nu sunt studii randomizate care să valideze beneficiile acestui concept în cancerul esofagian. Un studiu a demonstrat o supraviețuire de 32% la 3 ani la cei care nu au avut un răspuns la tratamentul neoadjuvant și care au beneficiat de rezecției R₀, ajungând la 50% la cei care au răspuns la tratament [55]. Într-o serie de 98 de tumori subcarinale care nu au răspuns la neoadjuvanță, o rezecție R₀ a fost realizată la 62% cu o supraviețuire mediană de 18,4 luni [56]. Acest concept de *salvage surgery* trebuie aplicat cu discernământ după evaluarea în echipă multidisciplinară a fiecărui caz.

Chimioterapia paliativă în cancerele metastatice ce include Cisplatin și 5-Fluorouracil nu a demonstrat a avea efecte de prelungire a supraviețuirii comparativ cu tratamentul simptomatic. Această asociere poate duce la obținerea în 30-40% din cazuri a unui răspuns obiectiv cu o durată mediană de supraviețuire de 8-12 luni. Asocierea de Irinotecan-Cisplatin, Gemcitabină-Cisplatin,

Vinorlebină-Cisplatin sau Paclitaxel-Cisplatin poate obține un răspuns între 30-60% [57-59].

Chimioterapia neoadjuvantă a demonstrat beneficii de supraviețuire (3.5 luni de supraviețuire mediană și un plus de 9% de supraviețuire la 2 ani) prin precedarea tratamentului chirurgical cu 2 cure de Cisplatin și 5-Fluorouracil [60]. Acest tratament nu a crescut mortalitatea postoperatorie și a devenit tratamentul de referință pentru adenocarcinoamele de joncțiune gastro-esofagiană și ca alternativă pentru tumorile scuamocelulare [60].

Tratamentele endoscopice cu viză curativă se adresează tumorilor superficiale m₁ sau m₂ diagnosticate ecoendoscopic. Mucosectomia endoscopică este tratamentul recomandat, avantajul major față de alte metode de distrucție locală (laser, fototerapie, brahiterapie) fiind posibilitatea efectuării examenului histopatologic [24]. Tehnicile endoscopice cu viză paliativă includ: dilatații esofagiene, endoprotezarea, citoreducția tumorală, scopul principal fiind ameliorarea disfagiei [24].

INDICAȚII TERAPEUTICE

- 1) cancerle superficiale (T_{is}, T_{1-m1} sau T_{1-m2}) - tratament endoscopic de primă intenție, ca și alternativă se poate alege între esofagectomie, radio-chimioterapie, radioterapie, fototerapie dinamică, distrucție cu laser [24];
- 2) cancerle invazive operabile:
 - a) T₁₋₂N₀: tratamentul de referință este esofagectomia, ca și alternativă se radiochimioterapie exclusivă (cancer epidermoid cervical) [24,61,62];
 - b) T₁N₁, T₂N₁, T₃N₀: se recomandă tratament neoadjuvant radio-chimioterapic urmat de reevaluare în vederea esofagectomiei [24,62]. Tratamentul radio-chimioterapic definitiv este folosit la pacienții ce au contra indicații generale de intervenție chirurgicală sau dezvoltă boală metastatică în cursul tratamentului neoadjuvant.

- c) T₃N₁, T_{4a}N₀₋₁: se recomandă efectuarea radiochimioterapiei neoadjuvante [24,62] și evaluarea răspunsului la tratamen. Stabilirea indicației terapeutice este efectuată după evaluare multidisciplinară [24,62].
- 3) cancerul esofagului cervical: nu există un tratament de referință; cum în majoritatea cazurilor sunt carcinomae epidermoide, radiochimioterapia definitivă este soluția optimă. Stabilirea indicației chirurgicale se face doar după o reevaluare completă a cazului. [24,62]
- 4) cancer inoperabil non metastatic T_{4a} [24,62]:
- fără invazie traheobronșică: radiochimioterapie definitivă;
 - cu invazie traheobronșică: chimioterapie urmată de radiochimioterapie în cazul dispariției invaziei bronșice sau tratament endoscopic;
 - cu fistulă esotraheală: nu există un consens. Stabilirea indicației de tratament este individuală după evaluarea cazului în cadrul comisiei multidisciplinare.
- 5) cancer metastatic: obiectivul principal este prelungirea supraviețuirii și ameliorarea calității vieții: tratament endoscopic al disfagiei cu sau fără radiochimioterapie [24,62].

CONCLUZII

Definirea rolului tratamentului chirurgical în cancerul esofagian rămâne o problemă de interes datorită schimbărilor majore în incidența subtipurilor histologice și a noilor metode de stadializare preoperatorie. A fost conturată necesitatea efectuării tratamentului neoadjuvant la pacienții cu tumori local avansate, în acest caz tratamentul chirurgical fiind adresat și având cele mai bune rezultate la pacienții considerați a avea un răspuns cuantificabil la tratament. Având în vedere experiența cazurilor de cancer esofagian din România,

marea majoritate fiind diagnosticate în faze local avansate, suntem în favoarea tratamentului neoadjuvant urmat, în cazul răspunsului la tratament, de intervenția chirurgicală.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară nici un conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

- Jemal A, Bray F, Center Mm, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69-90.
- Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus.* 2008; 21(4): 322-327.
- Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(18): 1404-1413
- Lu CL, Lang HC, Luo JC, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. *Cancer Causes Control.* 2010; 21(2): 269-274.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th edition, New York: Springer, 2010. p. 103.
- Yendamuri S, Swisher SG, Correa AM, et al. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival. *Cancer.* 2009; 115(3): 508-516.
- Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, et al. 1982. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 1982; 82(2): 228-231.
- Acosta MM, Boyce HW Jr. Chromoendoscopy--where is it useful? *J Clin Gastroenterol.* 1998; 27(1): 13-20.
- Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer.* 2010; 116(16): 3763-3773.
- Barbour AP, Jones M, Gonen M, et al. Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: importance of treatment response. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(10): 2894-2902.

11. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, et al. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5): 507-512.
12. van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008; 98(3): 547-557.
13. Wu LF, Wang BZ, Fenq JL, et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer : comparison of miniprobe ultrasonography, spirat CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(2): 219-224.
14. Chandawarkar RY, Kakegawa T, Fujita H, et al. Endosonography for preoperative staging of specific nodal groups associated with esophageal cancer. *World J Surg.* 1996; 20(6): 700-702.
15. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 1996; 20(6): 700-702.
16. Brugge WR, Lee MJ, Carey RW, et al. Endoscopic ultrasound staging criteria for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 1997; 45(2): 147-152.
17. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2008; 248(6): 902-908.
18. van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemen HM, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9(1): 54-61.
19. Erasmus JJ, Munden RF. The role of integrated computed tomography positron-emission tomography in esophageal cancer: staging and assessment of therapeutic response. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17(1): 29-37.
20. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(3): 738-745.
21. Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. *Radiology.* 2010; 254(3): 707-717.
22. Kaushik N, Khalid A, Brody D, et al. Endoscopic ultrasound compared with laparoscopy for staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(6): 2000-2002.
23. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D, et al. CALGB 9380: a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(4): 1073-1079.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org
25. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol.* 2002; 41(2): 161-167.
26. Riedel M, Stein HJ, Mounyam L, et al. Extensive sampling improves preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by supracarinal esophageal cancer: a prospective study in 166 patients. *Chest.* 2001; 119(6): 1652-1660.
27. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest.* 2001; 119(6): 1652-1660.
28. Congedo E, Aceto P, Petrucci R, et al. Preoperative anesthetic evaluation and preparation in patients requiring esophageal surgery for cancer. *Rays.* 2005; 30(4): 341-345.
29. Fumagalli U and Panel of experts. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus Conference at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esoph.* 1996; 9(Suppl 1): 30-38.
30. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, et al. Intramural metastasis of thoracic esophageal carcinoma. *Int J Cancer.* 1992; 50(1): 49-52.
31. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg.* 2005; 189(1): 98-109.
32. Davis PA, Law S, Wong J. Colonic interposition after esophagectomy for cancer. *Arch Surg.* 2003; 138(3): 303-308.
33. Mansour KA, Bryan FC, Carlson GW. Bowel interposition for esophageal replacement: twenty-five-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64(3): 752-756.
34. Cordos I. Resection and reconstruction of the esophagus with a triple approach: thoracic,

- abdominal, cervical. *Chirurgia (București)*. 2006; 101: 519-522.
35. Ellis FH Jr., Gibb SP, Watkins E Jr. Esophagogastrectomy. A safe, widely applicable, and expeditious form of palliation for patients with carcinoma of the esophagus and cardia. *Ann Surg.* 1983; 198(4): 531-540.
 36. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg.* 1999; 230: 392-400.
 37. Baba M, Aikou T, Natsugoe S, et al. Appraisal of ten-year survival following esophagectomy for carcinoma of the esophagus with emphasis on quality of life. *World J Surg.* 1997; 21: 282-285.
 38. Urschel JD. Esophago-gastrostomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review. *Am J Surg.* 1995; 169: 634-640.
 39. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007; 246(6): 992-1000.
 40. Rentz J, Bull D, Harpole D, et al. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(5): 1114-11120.
 41. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, et al. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(1): 306-313.
 42. Krasna MJ. Left transthoracic esophagectomy. *Chest Surg Clin N Am.* 1995; 5: 543-554
 43. Swanson SJ, Batirel HF, Bueno R, et al. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrotomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(6): 1918-1924.
 44. McKeown KC. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus. A review of the results in 478 cases. *J R Coll Surg Edinb.* 1985; 30: 1-14.
 45. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002; 347(21): 1662-1669.
 46. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas Kw, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9829): 1887-1892.
 47. Nagpal K, Ahmed K, Vats A, et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg Endosc.* 2010; 24(7): 1621-1629.
 48. Li B, Chen H, Xiang J, et al. Pattern of lymphatic spread in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144(4): 778-785.
 49. Nishihira T, Hirayama K, Mori S. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Am J Surg.* 1998; 175(1): 47-51.
 50. Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, et al. Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made? *Eur J Cancer.* 2006; 42(2): 228-233.
 51. Mariette C, Piessen G, Balon JM, et al. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(8): 869-876.
 52. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1167-1174.
 53. Urschel JD, Vasani H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2003; 185(6): 538-543.
 54. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(9): 659-668.
 55. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2310-2317.
 56. Piessen G, Briez N, Triboulet JP, et al. Patients with locally advanced esophageal carcinoma nonresponder to radio-chemotherapy: who will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(7): 2036-2044.
 57. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol.* 2002; 13(5): 721-729.
 58. Kroep JR, Pinedo HM, Giaccone G, et al. Phase II study of cisplatin preceding gemcitabine in patients with advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15(2): 230-235.
 59. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-

- fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol.* 2004; 15(1): 64-69.
60. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319): 1727-1733.
61. Rice TW, Mason DP, Murthy SC, et al. T2N0M0 esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(2): 317-324.
62. Cancer de l'oesophage. Referentiel Nord Pas de Calais. Available at www.onco-npdc.fr.