

# Minimally invasive techniques in foregut surgery : natural orifice surgery for gastroesophageal reflux disease, esophageal high-grade dysplasia and superficial adenocarcinoma

## Citation for published version (APA):

Witteaman, B. P. L. (2013). *Minimally invasive techniques in foregut surgery : natural orifice surgery for gastroesophageal reflux disease, esophageal high-grade dysplasia and superficial adenocarcinoma*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20131121bw>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20131121bw](https://doi.org/10.26481/dis.20131121bw)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 28 Nov. 2021

## SUMMARY

Minimally invasive surgery continues to evolve. Now that the benefits of laparoscopic surgery have been acknowledged and confirmed in well-designed trials, a new and exiting minimally invasive technique has been introduced. Natural orifice surgery (NOS) is a technique whereby diagnostic and therapeutic procedures can be performed through a natural orifice. Potential benefits to patients include the avoidance of all incision-related complications, less immunosuppression, less pain, a faster recovery and better cosmesis.

The aim of this thesis was to review, describe, develop and research the natural orifice approach in foregut surgery for treatment of gastroesophageal reflux disease and related esophageal complications, such as high-grade dysplasia and superficial adenocarcinoma.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is described in **chapter 2** and represents a condition that develops when the reflux of the stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. Reflux can damage the inner lining of the distal esophagus and lead to esophagitis, Barrett's esophagus and finally even to cancer.

When initial medical treatment with proton pump inhibitors (PPIs) fails, laparoscopic fundoplication has been the gold standard for surgical GERD management. Downsides of surgery are the invasiveness and fundoplication-related side effects, including dysphagia and gas-bloating.

Endoluminal techniques have been introduced as a less invasive alternative to surgery. Transoral incisionless fundoplication (TIF) was designed to mimic parts of the surgical technique and enables to create a full-thickness partial fundoplication. Our initial experiences with this technique were described in **chapter 3**. In a cohort of 38 chronic GERD patients, who were referred for surgical GERD management, TIF1 was evaluated and the feasibility and safety of the procedure was shown. At six months, quality of life and PPI-cessation results were encouraging. Post-procedure esophageal acid exposure however, did not significantly improve and after three years, 37% had requested revisional laparoscopic surgery as their GERD was not satisfactorily managed. In the remaining cohort, quality of life was still significantly improved after three years and the daily use of PPIs was discontinued by 74%. We concluded that TIF1 improved quality of life and reduced the need for PPIs in only a subgroup of patients and that an unacceptably high number of patients required additional medication and revisional surgery.

In our randomized controlled trial, described in **chapter 4**, the second generation TIF was compared to PPI-treatment in GERD patients, who were satisfactorily managed with PPIs, but opted for more definitive treatment. At six months follow-up, TIF2 resulted in an equal control of acid exposure compared to PPIs. Additionally, it increased LES-pressures and decreased volume-reflux, which resulted in an improved quality of life. These results supported the validity of the concept of

TIF2 as an effective alternative to PPIs. Unfortunately the antireflux barrier deteriorated with increased follow-up duration. A next generation endoscopic fundoplication technique may improve outcomes, if equipped with a more solid suturing or stapling mechanism to better withstand intra-abdominal traction forces and warrant durability.

As said, in the early experience with TIF, reflux control was not always accomplished. In case of treatment failure, subsequent revisional laparoscopic anti-reflux surgery (rLARS) would be an obvious next step in an attempt to control GERD. In **chapter 5**, outcomes of rLARS after previous TIF were reported. Fifteen patients were included in the study that showed feasibility without the need for conversion to open surgery. Acid exposure of the distal esophagus improved significantly post rLARS and esophagitis, PPI-usage and hiatal hernia decreased. Quality of life however, did not improve because 33% suffered from dysphagia. We concluded that rLARS was technically challenging, but feasible following failed TIF and resulted in objective reflux control at the cost of a relatively high rate of dysphagia, which had a negative impact on quality of life.

In case GERD has already resulted in Barrett's metaplasia, management involves three components: treatment of the associated GERD to prevent further damage, endoscopic surveillance to detect dysplasia and subsequently treatment of the dysplasia. In high-grade dysplasia (HGD) or cancer, esophageal resection has been the standard treatment. Despite encouraging reports on the minimally invasive approach, described in **chapter 6**, esophagectomy still is associated with substantial morbidity rates. As a result, there has been a driving force to move towards organ preservation in HGD and intramucosal cancer, in which lymph node involvement is uncommon. Limitations of available endoscopic therapies include a compromised histological assessment, the need for lifelong surveillance, subsequent procedures and stricture formation. Circumferential en bloc resection of the mucosa-submucosa complex by means of NOS, followed by deployment of a biologic scaffold onto the remaining muscularis propria, may address these concerns.

In **chapter 7** the evaluation of transoral resection of the esophageal inner lining in an animal model was reported. Transoral endoscopic esophagectomy (TEE) was feasible, reproducible and resulted in intact, en bloc specimens over the entire esophageal length. The inversion technique provided a blunt dissection with equally distributed circumferential counter traction and this prevented perforation. We concluded that TEE of the inner esophageal layers was feasible and reproducible, with the potential to result in a single-step definitive treatment and/or staging tool for early neoplastic lesions, obviating the need for esophagectomy. Future work will need to focus on stricture prevention with the use of a xenograft biologic scaffolds.

At this stage, Natural Orifice Surgery is best performed and evaluated in a research environment by a team that has the complementary skills of advanced therapeutic endoscopy and laparoscopic surgery. There are many fundamental

issues in terms of safety, efficacy and durability that need to be optimized prior to its routine application. However, after the major impact of minimally invasive techniques, such as laparoscopy, on our daily clinical practice, it would be conceivable that NOS or a derivative of this new technology will have bright future as the newest frontier in minimally invasive surgery.



## SAMENVATTING

De minimaal invasieve chirurgie blijft zich ontwikkelen en nu de voordelen van de laparoscopische benadering (kijkoperatie) zijn erkend en bevestigd in goede wetenschappelijke studies, is er een nieuwe, nog minder invasieve techniek geïntroduceerd. Natural Orifice Surgery (afgekort NOS) is een techniek waarbij diagnostische en therapeutische procedures kunnen worden uitgevoerd via een natuurlijke lichaamsopening. Voordelen voor patiënten zijn het voorkomen van schade aan de weke delen (huid, spieren en buikwand) en de incisiegerelateerde complicaties zoals wondinfecties en littekenbreuken. Andere potentiële voordelen zijn een betere cosmetiek, minder pijn, minder immunosuppressie, een sneller herstel en een kortere opnameduur.

Het doel van dit proefschrift was het beschrijven, ontwikkelen en onderzoeken van NOS-technieken in de bovenbuikchirurgie voor de behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) en gerelateerde complicaties zoals hooggradige dysplasie in de slokdarm en slokdarmkanker.

De pathofysiologie van GORZ en de huidige behandelingsmodaliteiten worden beschreven in **hoofdstuk 2**. GORZ is een aandoening die ontstaat wanneer reflux (het terugvloeien van maaginhoud naar de slokdarm) klachten en/of complicaties veroorzaakt. Refluxziekte kan de binnenbekleding van het onderste deel van de slokdarm beschadigen en leiden tot oesofagitis (slokdarmontsteking), Barrett's slokdarm (voorstadium slokdarmkanker) en uiteindelijk zelfs tot oesofaguscarcinoom (slokdarmkanker).

Wanneer medicamenteuze behandeling van GORZ met proton-pompremmers (PPIs) onvoldoende effectief is, zijn GORZ patiënten aangewezen op chirurgische behandeling met de laparoscopische funduplicatie (kijkoperatie waarbij de maagklep wordt hersteld). Nadelen van deze operatie zijn echter het invasieve karakter en funduplicatie-gerelateerde bijwerkingen, zoals dysfagie (slikklachten) en gas-bloating (opgeblazen gevoel) die lastig te behandelen zijn.

NOS-technieken werden geïntroduceerd als een minder invasief alternatief voor de laparoscopische operatie. Transoral incisionless fundoplication (TIF) werd ontwikkeld om een deel van de standaard antireflux operatie na te bootsen en uit te voeren via de mond. Onze eerste ervaringen met deze techniek worden beschreven in **hoofdstuk 3**. TIF1 werd geëvalueerd in een cohort van 38 chronische GORZ-patiënten, die werden verwezen voor chirurgische behandeling. De uitvoerbaarheid en veiligheid van de TIF1-procedure werd in deze studie aangetoond. Na zes maanden waren de resultaten in kwaliteit van leven en het vermogen van patiënten de PPIs te stoppen zeer veelbelovend. Echter, de objectieve metingen van oesofageale zuurexpositie verbeterden niet significant. Na drie jaar had 37% van de patiënten, bij recidiverende symptomen, alsnog de laparoscopische operatie ondergaan. In het resterende cohort was de kwaliteit van leven na drie jaar nog steeds aanzienlijk verbeterd en het dagelijks gebruik van PPIs werd door 74%

gestaakt. Concluderend resulteerde de TIF1-procedure slechts bij een subgroep van de patiënten tot een betere kwaliteit van leven en verminderde de noodzaak tot medicatie gebruik na drie jaar follow-up. De groep die alsnog de standaard laparoscopische operatie moest ondergaan of aanvullende medicatie nodig had was onaanvaardbaar groot.

In een gerandomiseerde studie, beschreven in **hoofdstuk 4**, werd de doorontwikkelde tweede generatie TIF-techniek en de medicamenteuze behandeling van GORZ vergeleken. Patiënten die goed reageerden op de behandeling met PPIs, maar een meer definitieve oplossing zochten voor hun refluxziekte, werden geïnccludeerd. TIF2 resulteerde na zes maanden follow-up in een vergelijkbare vermindering van zuurexpositie in de distale slokdarm als de PPI-behandeling. Bovendien steeg na de TIF2-procedure de druk van de lage slokdarmsfincter en verminderde de “volume-reflux”, waarbij er een significant verbeterde kwaliteit van leven werd gemeten. Deze resultaten ondersteunen de validiteit van het TIF-concept als een effectief alternatief voor medicamenteuze GORZ behandeling. Helaas verslechterde de refluxbarrière na verloop van tijd door een gebrek aan duurzaamheid van de TIF2. Een volgende generatie NOS-funduplicatietechniek zou wellicht met een meer solide hechtsysteem of staplemechanisme, dat beter bestand is tegen intra-abdominale tractiekrachten, tot betere resultaten kunnen leiden.

Zoals beschreven was de TIF-procedure niet altijd succesvol in het creëren van een adequate refluxbarrière. Bij falen van de TIF-behandeling was revisie laparoscopische antireflux chirurgie (rLARS) een logische volgende stap voor patiënten die onvoldoende reageerden op het herstarten van medicamenteuze behandeling. In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van rLARS na een eerder gefaalde TIF-procedure gerapporteerd. Vijftien patiënten werden geïnccludeerd in een studie die de uitvoerbaarheid en veiligheid van rLARS aantoonde, zonder de noodzaak tot conversie naar open chirurgie. Na rLARS nam de zuurexpositie van de distale slokdarm af, almede oesofagitis, hiatus hernia en het PPI-gebruik. Echter, de gemiddelde kwaliteit van leven verbeterde in deze groep niet, omdat 33% last kreeg van dysfagie. We geconcludeerd dat rLARS technisch haalbaar was na een voorafgaande TIF-procedure en resulteerde in objectieve reflux controle ten koste van een relatief hoog percentage van dysfagie, die de kwaliteit van leven negatief beïnvloedde.

In het geval dat GORZ al premaligne Barrett’s metaplasie in de distale oesofagus heeft veroorzaakt, zijn drie componenten van belang: de behandeling van GORZ om verdere schade te voorkomen, endoscopische surveillance en de behandeling van eventuele dysplasie. In geval van hooggradige dysplasie (HGD) of resectabel oesofaguscarcinoom, is een oesofagusresectie de standaard behandeling. Ondanks bemoedigende literatuur over de minimaal invasieve benadering, beschreven in **hoofdstuk 6**, gaat oesofagusresectie nog steeds gepaard met een substantiële morbiditeit (complicaties). Dien ten gevolge is er een drijvende kracht om te streven naar orgaanbehoud door middel van endoscopische technieken bij pati-

enten met HGD en oppervlakkig oesofaguscarcinoom (stadium T1a), omdat lymfekliermetastasering in deze stadia zeldzaam is. De beperkingen van de huidige endoscopische technieken zijn de gecompromitteerde histologische beoordeling, de noodzaak van levenslange surveillance, vervolgprocedures en strictuurvorming. Een circumferentiële, en bloc resectie van het mucosa-submucosa complex door middel van NOS, gevolgd door de plaatsing van een “xenograft biologic scaffold” (bio-mesh) op de muscularis propria zou een oplossing kunnen zijn voor deze beperkingen.

In **hoofdstuk 7** wordt een studie naar de uitvoerbaarheid van transorale endoscopische oesofagusresectie (TEE) in een diermodel beschreven. TEE resulteerde in intacte, en bloc resecties van het mucosa-submucosa complex over de gehele lengte van de oesofagus. Met inversietechniek werd met een gelijk verdeelde tegenttractie, een stompe dissectie verkregen waardoor perforatie van de slokdarm werd voorkomen. We concludeerden dat TEE in een diermodel uitvoerbaar en reproduceerbaar was. TEE heeft het potentieel om uiteindelijk te resulteren in een “single-step” definitieve behandeling en/of stadiëring van vroeg stadium neoplasie in de oesofagus met orgaanbehoud. Vervolgonderzoek zal zich moeten richten op de preventie van strictuurvorming in het resectiegebied door middel van de plaatsing van een bio-mesh.

Natural Orifice Surgery bevindt zich op dit moment voornamelijk in een onderzoekssetting. De implementatie in de chirurgische praktijk mag pas plaatsvinden wanneer de veiligheid en effectiviteit, met voordelen ten opzichte van de huidige behandelingsmethoden in wetenschappelijk onderzoek zijn aangetoond. Er is meer onderzoek nodig, maar met de opkomst van de minimaal invasieve chirurgie is het niet ondenkbaar dat NOS een steeds grotere rol gaat spelen in de chirurgische praktijk en naast laparoscopische chirurgie een bijdrage kan leveren aan een snel en voorspoedig post-operatief herstel.