

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris  
*C.Z.U.: 616.329-072.1-089*

**FOSA Doina**

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL MULTIMODAL AL  
PACIENȚILOR CU METAPLAZIE EPITELIALĂ COLUMNARĂ  
DE MUCOASĂ ESOFAGIANĂ**

**321.13 - CHIRURGIE**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2022**

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de chirurgie nr.4, Facultatea Rezidențiat, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la baza clinicii de chirurgie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” al Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

**Conducător:**

Ungureanu Sergiu, dr. hab. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Șipitco Natalia, dr. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

Istrate Viorel, dr. șt. med., asist. univ. \_\_\_\_\_

Tîrbu Vitalie, medic patomorfolog, cat. super. \_\_\_\_\_

Susținerea va avea loc la 09.09.2022, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfînt 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 03.06.2022 (*proces verbal nr. 31*).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Președinte:**

Guțu Evghenii,  
dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

**Membrii:**

Ungureanu Sergiu,  
dr. hab. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

Ghidirim Nicolae,  
dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

**Referenți oficiali:**

Bour Alin,  
dr. hab. șt. med., prof. univ. \_\_\_\_\_

Bîrlă Rodica Daniela,  
dr. șt. med, șef lucrări \_\_\_\_\_

Gârla Ian,  
dr. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

Istrate Viorel,  
dr. șt. med., asist. univ. \_\_\_\_\_

**Autor**

Fosa Doina \_\_\_\_\_

## CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII .....	3
CONȚINUTUL TEZEI:	
1. Evoluția conceptului de metaplazie epitelială columnară a mucoasei esofagiene. ....	7
2. Marterialul clinic și metodele de cercetare.....	7
3. Abordări clasice și moderne în diagnosticul pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană.....	14
3.1 Aspecte clinice de evoluție a metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană .... și rolul endoscopiei digestive avansate în diagnosticul acesteia .....	14
3.2 Diagnosticul dereglărilor de motilitate esofagiană și a secreției gastrice la pacienții cu metaplaziei epitelială columnară de mucoasă esofagiană .....	16
3.3 Diagnosticul histopatologic și imunohistochimic în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană .....	17
4. Managementul medico-chirurgical în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană .....	19
4.1 Tratamentul chirurgical endoluminal .....	19
4.2 Tratamentul chirurgical antireflux laparoscopic .....	21
4.3 Tratamentul chirurgical deschis al metaplaziei epiteliale complicate.....	21
4.4 Rezultatele tratamentului chirurgical în ECM.....	21
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE .....	24
BIBLIOGRAFIE .....	26
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	27
ADNOTARE (în română, rusă și engleză).....	33
Foaia privind datele de tipar.....	36

## LISTA ABREVIERILOR

AC	– adenocarcinom	MI	– metaplazie intestinală
BRGE	– Boala de Reflux Gastro-Esofagian	MG	– metaplazie gastrică
DGA	– displazie de grad avansat	MEE	– mucosectomie endoscopică
DGM	– displazie de grad minor		
EB	– Esofag Barrett		
ECM	– esofag columnar metaplaziat		
EDS	– endoscopie digestivă avansată		
JEG	– joncțiune eso-gastrică		
JSC	– joncțiune scuamo-columnară		
IMC	– indice al masei corporale		
HH	– hernie hiatală		
HRM	– manometria de înaltă rezoluți		

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei:** Metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană, anterior cunoscută sub denumirea de Esofag Barrett (EB) sau esofag columnar metaplaziat (ECM), actualmente constituie o problemă de interes major pentru practica și știința medicală în primul rând prin legătura sa evolutivă cu refluxul gastro-esofagian (RGE) cronic, care, datorită incidenței înalte și în continuă creștere în țările Europei Occidentale, este considerată drept maladia sec. XXI. În al doilea rând, nu mai puțin important, în această ordine de idei este și potențialul de malignizare al ECM cu asocierea displaziei și dezvoltarea adenocarcinomului (AC) esofagian [1]. Introducerea pe scară largă în practica cotidiană a metodelor endoscopice de diagnostic demonstrează că ECM este o constatare relativ frecventă, cu o incidență de până la 2% din totalul esofagoscopiilor și până la 10-20% din endoscopiile realizate la pacienții cu simptome ale Bolii de Reflux Gastro-Esofagian (BRGE) [2,3]. Importanța clinică a ECM este determinată de predispoziția la complicații evolutive (ulcerație, hemoragie sau strictură) și mai ales, din cauza potențialului de malignizare, intens studiat în ultima vreme. Riscul de apariție a AC la pacienții cu ECM de tip intestinal s-a estimat a fi de 30–40 de ori mai mare decât în rândul populației generale [4]. Creșterea incidenței AC, observată în special în Europa de Vest, America de Nord și Japonia, a provocat, de-a lungul a peste 4 decenii, între chirurghi, gastroenterologi și anatomopatologi o serie de controverse cu privire la metaplazia esofagiană Barrett. Dacă, inițial, dezbaterile au avut ca subiect, în special, originea congenitală sau dobândită a acestei afecțiuni, ulterior controversele s-au concentrat în jurul originii epitelului cilindric în joncțiunea esogastrică (JEG), precum și al aspectelor histopatologice ale acestuia. O problemă care nu și-a găsit încă rezolvarea în rândul specialiștilor de profil se referă la definiția și diagnosticul ECM. Criteriile fundamentale pentru diagnosticul acesteia au evoluat de-a lungul timpului, și dacă inițial EB era considerat un eponim pentru sindromul ce caracterizează substituția epitelului scuamos stratificat cu epiteliu columnar, fiind diagnosticat dacă joncțiunea scuamo-columnară (JSC) se afla la 3 cm deasupra JEG, prin examen endoscopic sau histopatologic, actualmente, la capitolul definiție, din considerente de vigilență oncologică tot mai mult se subliniază necesitatea de a considera mucoasă Barrett doar ECM – de tip specializat intestinal [5-8], iar la capitolul diagnostic, problema necesității aplicării unor programe de *screening* populațional, precum și cea a unor scheme de supraveghere a evoluției ECM se impun în mod din ce în ce mai pregnant. Chirurgii au semnalat răspunsul favorabil al leziunilor metaplazice columnare (precum și în vederea profilaxiei AC) la tratamentul chirurgical al refluxului, tratamentul chirurgical ablativ al metaplaziei, comparativ cu terapia antiacidă continuă, însă acest fapt rămâne încă un subiect de controverse [9-11]. Medicația antisecretorie pare să fie eficientă pentru abolirea simptomaticei de RGE, însă aplicată pe termen lung poate genera reacții adverse, o balanță terapeutică cost/eficiența negativă, și la fel este discutat potențialul de reversibilitate a ECM la condițiile anatomo-fiziologice normale/progresie neoplazică.

Abordarea medico-chirurgicală a ECM pe plan național, în instituțiile medico-sanitare, comportă o atitudine diagnostic-curativă diferită, dependentă de mai mulți factori (lipsa unui protocol național standardizat, disponibilități tehnici diferite, etc). Diagnosticul precoce al ECM cu studiul markerilor genetici, al datelor care se colectează în domeniul imunohistopatologiei și a ingineriei genetice, a examenului endoscopic prin metodele de endoscopie digestivă avansată sunt încă în stadiu incipient. Absența la nivel național a unui algoritm diagnostic-curativ clar, precum și a unor studii de specialitate referitoare la tactica de diagnostic și tratament, la fel ca și necesitatea implementării pe scară largă a metodelor noi de diagnostic și tratament minim

invaziv, multimodal, sunt considerentele care ne-au determinat să alegem drept direcție de studiu - ECM. Rezultatele acestui studiu, legate de domeniul de cercetare au fost utilizate în publicații, articole și elaborarea unui ghid diagnostic-curativ pentru specialiștii practicieni.

### **Scopul lucrării:**

Ameliorarea rezultatelor tratamentului multimodal al pacienților cu metaplazie columnară de epitelium al mucoasei esofagiene prin implementarea noilor metode de diagnostic (endoscopic și histopatologic) și elaborarea unui algoritm optim de tratament medico-chirurgical.

### **Obiectivele lucrării:**

1. Evidențierea și evaluarea celor mai importanți factori de risc în Boala de Reflux Gastro-Esofagian cu impact asupra evoluției către metaplazia columnară de epitelium al mucoasei esofagiene.
2. Aprecierea comparativă a valorii diagnostice a diferitor metode de diagnostic: clinice, endoscopice și morfologice în stabilirea diagnosticului pozitiv de metaplazie columnară de epitelium al mucoasei esofagiene.
3. Determinarea criteriilor endoscopice pentru realizarea tratamentului endoluminal prin implementarea metodelor de diagnostic endoscopic avansat și a biopsierii țintite de mucoasă esofagiană.
4. Identificarea rolului examenului imunohistochimic în determinarea caracterului evoluției modificărilor histopatologice de mucoasă esofagiană.
5. Determinarea grupelor de pacienți cu metaplazie columnară de epitelium al mucoasei esofagiene pentru tratament, supraveghere (clinică și endoscopică) și evaluarea clinică a tratamentului aplicat prin utilizarea scorului de evaluare a calității vieții pre- și postterapeutic.
6. Elaborarea algoritmului complex diagnostic-curativ al pacienților cu metaplazie columnară de epitelium al mucoasei esofagiene.

**Metodologia cercetării:** Teza reprezintă un studiu analitic, experimental, clinic controlat care a avut drept domeniu de cercetare evaluarea particularităților clinico-paraclinice, a diagnosticului și tratamentului pacienților cu forme cronice de evoluție a BRGE complicate cu ECM într-un lot de 61 de pacienți. Au fost folosite metode clasice, tradiționale în examinarea clinico-paraclinică (analizele generale sumare de sânge și urină, biochimice, ECG, R-scopie cu BaSO<sub>4</sub> esofag, endoscopia digestivă superioară (EDS) standard), precum și metode de diagnostic noi: endoscopia digestivă avansată: endoscopie în bandă îngustă perfecționată (*NBI<sup>+</sup>*), endoscopie cu magnificație prin tehnologia *Near Focus*, manometria esofagiană de înaltă rezoluție (*HRM*), pH-metria esofagiană diurnă, precum și examenul morfopatologic (bioptic) și imunohistochimic al ECM. Tratamentul chirurgical al acestor pacienți a fost axat pe asocierea tehnicilor chirurgicale minim invazive în manieră etapizată: endoluminal (rezețional sau ablativ al mucoasei metaplaziate) și laparoscopic antireflux. Tratamentul formelor de ECM complicat (stenoze, displazie avansată/neoplazie) au fost supuse tratamentului chirurgical clasic – esofagoplastii.

**Importanța teoretică și practică:** Lucrarea prezintă un studiu inedit în țara noastră, care analizează ECM per ansamblu: s-au apreciat particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale pacienților cu ECM și necesitatea corecției chirurgicale a acesteia. S-a apreciat prin comparație valoarea și acuratețea diagnostică a diferitor metode paraclinice în stabilirea diagnosticului, s-au

stabilit indicațiile intervențiilor chirurgicale pentru diferite forme de metaplazie, precum și tipul necesar pentru eradicarea substratului patologic. S-au comparat diferite metode de tratament chirurgical prin prisma rezultatelor imediate și la distanță. S-a analizat tehnica chirurgicală clasică, laparoscopică și cea endoluminală de tratament și s-au propus modalități noi de realizare eficientă a acestor intervenții chirurgicale. S-au analizat rezultatele postoperatorii imediate și la distanță și s-a elaborat un algoritm optim de diagnostic și tratament a ECM.

**Aprobarea rezultatelor științifice:** Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016; Conferința Națională de Chirurgie, XVIII-a ediție, 4-7 octombrie 2017, Iași, România; Congresului Național de Chirurgie, Iași, România, 16-19 aprilie, 2017; VI-я Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины» Баку, Азербайджан, 3-5 май, 2017; VIII-я ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО, or.Moscow, Russia, 16-19 martie, 2017; XIII-a Ediție Lecturi AGEPI, Chișinău, 19-20 aprilie, 2017; I-й БУКОВИНСКИЙ ХИРУРГИЧНЫЙ ФОРУМ, Cernăuți, Ucraina, 28-29 septembrie, 2017; Conferința Națională de Chirurgie, XXIX-a ediție, Sinaia, România, 6-9 iunie, 2018; Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 16-18 octombrie, 2018; II-й БУКОВИНСКИЙ ХИРУРГИЧНЫЙ ФОРУМ, Cernăuți, Ucraina, 23-26 septembrie, 2018; XIII-a Ediție Lecturi AGEPI, Chișinău 24-26 aprilie, 2018; Forumul Asociației Chirurgilor din Republica Moldova, 30 noiembrie, 2018; Conferința Națională de Chirurgie, XXX-a ediție, Craiova, România, 7-10 mai, 2019; Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, 15-18 octombrie, 2019; Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și Al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M. Guțu” din Republica Moldova, Chișinău, Republica Moldova, 18-20 septembrie, 2020; Conferința Națională de Chirurgie, XXXI-a ediție, Sinaia, România, 4-7 noiembrie, 2020.

La elaborarea proiectului de cercetare a fost obținut Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”- proces verbal nr. 73 din 17.06.2016. Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul: Ședinței Catedrei de chirurgie nr 4 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” - proces verbal nr.3 din 02.03.2022 și a Ședinței Seminarului Științific de Profil 321.13 Chirurgie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” - proces verbal nr. 1 din 18.03.2022.

**Publicațiile la tema tezei:** Materialele tezei au fost reflectate în 45 publicații de specialitate, 14 articole: dintre care articole citate *SCOPUS* – 3, articole în reviste din străinătate recunoscute – 1, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil – 8; Dintre care: articole în reviste științifice naționale acreditate: de tipul B – 6, articole în culegeri științifice naționale – 2, articole în culegeri științifice internaționale - 1, articole în lucrările conferințelor științifice internaționale, desfășurate în Republica Moldova - 4. Numărul publicațiilor monoautor – 4. Materiale/teze la conferințe: internaționale – 25, naționale cu participare internațională – 5 și 16 comunicări orale la forurile naționale și internaționale de specialitate. Au fost brevetate 3 idei aferente temei de cercetare și înregistrate 15 propuneri de raționalizare a tehnicilor operatorii.

**Sumarul compartimentelor tezei:** Teza cuprinde adnotările în limba română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, discuții și sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografia, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul candidatului.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. Evoluția conceptului de metaplazie epitelială columnară a mucoasei esofagiene.

(revista literaturii) reprezintă analiza datelor recente de literatură de specialitate (sinteza fiind efectuată prin procesarea bazelor de date precum: PubMed, Embase, WorldWideScience.org, DOAJ, SpringerLink, Academic Journal Database) privind problema ECM. Sunt prezentate succinte date istorice privind evoluția în timp a noțiunii de metaplazie esofagiană și a descoperirilor notorii eferente acesteia. Datele epidemiologice și principalii factori de risc pentru dezvoltarea substratului metaplazic al esofagului sunt analizați în cea de a doua parte a capitolului; prin prisma acestora a fost caracterizată manifestarea clinică a bolii și consecințele posibile. În continuare sunt descrise minuțios mecanismele histopatogenetice și analizate teoriile de dezvoltare și evoluție cu accent la cele 2 tipuri histologice ale ECM: metaplazia gastrică (MG) și metaplazia intestinală (MI). Datele sunt expuse prin prisma modificărilor genetice, imune și histologice. În partea a treia a capitolului sunt clar expuse datele ghidurilor și orientărilor internaționale pentru screening-ul și supravegerea pacienților cu ECM.

### 2. Materialul clinic și metodele de cercetare.

Proiectul de cercetare a fost realizat în cadrul Catedrei de chirurgie nr.4, facultatea Rezidențiat a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, șef catedră dr. hab. șt. med., conf. univ., Ungureanu Sergiu. Teza reprezintă un studiu analitic, experimental, clinic controlat care a avut drept domeniu de cercetare evaluarea particularităților clinico-paraclinice, a diagnosticului și tratamentului (conform unui algoritm diagnostic-curativ stabilit în studiu) la pacienții cu BRGE refractară, complicată cu ECM.

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment „StatCalc- Sample Size and Power” în baza următorilor parametri: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație a rezultatelor; puterea statistică – de 80.0%; diferența de efect dintre lotul de cercetare și lotul de control este de 18.0% .

Raport dintre loturile – 1:1, ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0% ( $q = 1/(1-f)$ ).

Rezultat: 54 de pacienți cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană.

Astfel, lotul de cercetare prospectivă necesită un eșantion de minim 54 de pacienți pentru reprezentativitatea și comparabilitatea abordării medico-chirurgicale noi. În proiectul nostru, el a cuprins 61 de pacienți cu ECM diagnosticați și tratați în clinica de chirurgie nr.4 a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” în perioada anilor 2016-2019.

**Criterii de includere** a pacienților în această cercetare au constituit: prezența diagnosticului de ECM, confirmat histopatologic, la pacienți ambigen, cu vârsta cuprinsă între 18-80 ani, care au acceptat condițiile studiului și au semnat acordul informat de participare în proiectul de cercetare.

**Criterii de excludere** au servit:

- Pacienții cu boli somatice decompensate:
  - cardiacă: insuficiența cardiacă gr. IV NYHA,
  - infarct miocardic acut sau recent,
  - pacienți oncologici în stadiile III-IV cu o altă localizare decât JEG,
  - pacienți cu AC esofagian fără ECM,
- Pacienții cu ECM care nu au acceptat condițiile de participare în studiu,
- Pacienții vulnerabili,
- Pacienții care au refuzat continuarea participării în studiu la diverse etape a procesului de

cercetare prin refuzarea unor manopere diagnostico-curative stabilite în proiect.

Pe de altă parte, luînd în considerație faptul că conform unor ghiduri internaționale de supraveghere o parte din pacienții diagnosticați cu ECM (tipul gastric), fără asocierea complicațiilor displazice, beneficiază de tratament medicamentos în primă etapă terapeutică, a fost creat un grup control (comparabil statistic, 61 cazuri) de pacienți confirmați cu ECM și care au primit tratament doar medicamentos (conform protocolului standard al studiului) în 78,3% din cazuri (cu IPP, prokinetice, pansamente gastrice și dietă) sau fără tratament medicamentos (21,7%), fiind urmăriți și reevaluați clinic și paraclinic, pe aceeași perioadă a studiului, pentru analiză și comparabilitate și a constituit grupul de supraveghere.

Pentru identificarea caracteristicilor pacienților cu simptome ale BRGE în ambele loturi de cercetare am efectuat o prelucrare statistică a datelor prezentate la examenul primar, iar evaluarea a fost efectuată prin colectarea anamnezei și a datelor imagistice de diagnostic. Completarea formularului ”GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire” (HRQL, Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. Dis Esophagus 2007;20: 130-4) a fost instrumentul de apreciere a calității vieții pacienților la momentul accederii în proiectul de cercetare și la etapele post-tratament chirurgical endoluminal și laparoscopic antireflux în scop de apreciere a rezultatelor postoperatorii.

Studiul a cuprins pacienți cu extremele de vîrstă între 18-80 ani (tabelul 1).

**Tabelul 1. Raportul, pe vîrste, a pacienților incluși în studiu**

Vârsta	Femei		Bărbați		Total	Frecvența	t-test, p=0,005
<19 ani	-	-	1	2,56%	1	1,63%	
19-35 ani	2	9,09%	19	25,64%	11	19,67%	
36-50 ani	7	31,81%	15	38,46%	22	36,06%	
51-60 ani	8	36,36%	10	25,64%	18	29,5%	
>61 ani	5	22,72%	4	10,25%	9	14,75%	

Numărul bărbaților incluși în lotul de cercetare (39 cazuri) a fost superior celui de sex feminin (22 cazuri) și este în concordanță cu datele de literatură [12]. Din lotul total de pacienți cu ECM, 36 (59,01%) de pacienți au fost de vîrstă tînă, iar 25 (40,98%) de pacienți, ceea ce a constituit mai mult 1/3 din lotul de cercetare au fost pacienți care aveau > de 50 de ani. Vîrsta preponderent afectată a fost decada a patra și a cincea, iar vîrsta medie a pacienților incluși în lotul de cercetare a fost 45,12±1,72 ani (95% CI 40,72 - 47,26). Conform divizării pe sexe a pacienților implicați în proiectul de cercetare s-a înregistrat un raport de 1:1,4 cu predominarea sexului masculin. Conform datelor anamnezei bolii, durata maladiei a variat între 1 și 15 ani, iar în medie a constituit 3,03±4,78 ani (95% CI 1,97-7,23), 40,98% (25 pacienți) din ei erau pacienți care primeau tratament specific gastroprotector și antacidic sistematic, 31,14% (19 pacienți) intermitent, iar 19,67% (12 cazuri) din pacienți erau pacienți cronic consultați (uneori chiar mai mult de 5 ani) în diverse instituții medico-sanitare publice fără stabilirea diagnosticului clinic. Debutul maladiei, în general, a fost lent, documentat cu semne ale BRGE de cîțiva ani (> 1 an) în peste 88,5% (54 cazuri) din pacienți în lotul de cercetare și în 63,9% în grupul de control (p\_value 0,001 test Chi-Square). Din semnele clinice specifice BRGE, cel mai frecvent în lotul de cercetare s-a atestat pirozismul 83,6% (51 cazuri), eructațiile postprandiale și disconfortul retrosternal care au fost prezente în 40,98% (25 cazuri) și respectiv 45,90% (28 pacienți) de cazuri, iar din simptomatologia extraesofagiană cel mai frecvent ECM a fost asociat cu semnele rinolaringologice, atestate în 14,75% (9 cazuri).



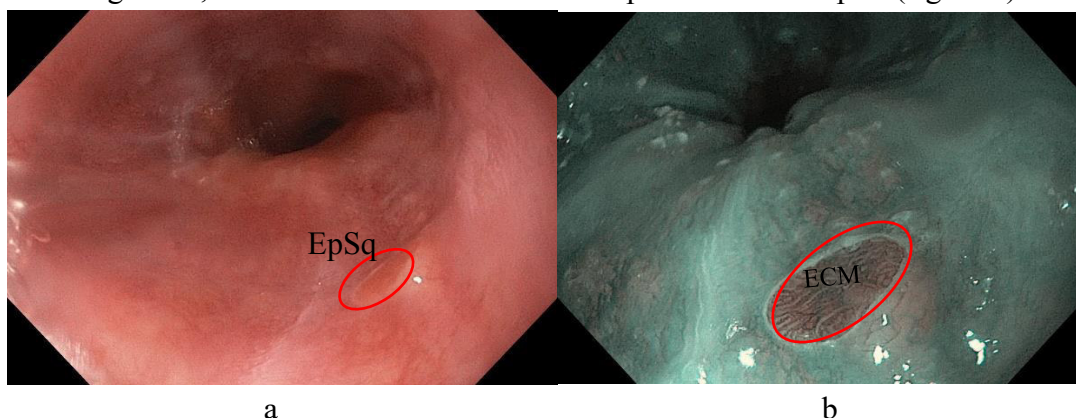
Patologia concomitentă s-a atestat la circa 1/4 din numărul total de pacienți implicați în lotul de cercetare. În acest caz, ECM a fost cel mai frecvent asociată cu HH (42,62%, 26 cazuri), în circa 26% (7/26 pacienți, t-test) din cazuri acestea erau hernii de dimensiuni mari, de tip mixt; 34,61% (9 cazuri) erau HH de tip axial și 15,38% (4 cazuri) HH prin alunecare (p\_value 0,003 test Chi-Square). În 29,5% (18 pacienți) s-a atestat BRGE cu RGE marcat apreciat la examenele paraclinice. Obezitatea s-a asociat în 13,11% (8 cazuri), mai frecvent acești pacienți erau supraponderali cu un indice al masei corporale (IMC) de 28-30 și au constituit 22,95% (14 cazuri), iar boala ulceroasă a stomacului a fost prezentă la 6,5% (4 cazuri) din pacienți implicați în lotul de cercetare (p\_value 0,001 test Chi-Square).

#### **Examinările paraclinice generale.**

Toți pacienții incluși în proiectul de cercetare, în vederea confirmării diagnosticului de BRGE complicat cu ECM au fost supuși testelor de laborator (multipli parametri sistemici hematologici și biochimici standard, realizați prin intermediul analizatoarelor automate și semiautomate) efectuate în laboratorul biochimic al IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și examinărilor paraclinice specifice JEG (endoscopice, histopatologice, imunohistochemice și funcționale: monometria și pH-metria esofagiană diurnă) realizate în Instituții Medicale dotate corespunzător pentru aceasta (Laboratorul de Endoscopie Digestivă Avansată (LEDA), CM Excellence, și IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății RM, Laboratorul de Patomorfologie SYNEVO).

#### **Endoscopia digestivă superioară (EDS)**

În cadrul proiectului de cercetare, în scop diagnostic EDS a fost folosită pentru examinarea esofagului, JEG, a stomacului și pentru caracterizarea ECM, a leziunilor precanceroase și a cancerului precoce pe acest fundal. Au fost diferențiate 2 nivele calitative pentru examenul endoscopic: *nivelul standard*, care a inclus metode generale pentru etapa detecției patologiilor JEG și *nivelul expert*, care a inclus metode avansate, folosite pentru etapa de caracterizare a leziunilor și afecțiunilor depistate. Examinarea endoscopică în lumină albă a constituit etapa primară de diagnostic, fiind ulterior urmată de endoscopia cu tehnici expert (figura 1).



**Figura 1. Examinarea endoscopică a ECM în regim:  
a) standard; b) expert (NBI<sup>+</sup>, Near Focus)**

Nivelul standard a utilizat endoscopia în lumină albă, cu rezoluție înaltă, fără tehnici adiționale speciale. Nivelul expert a fost completat cu endoscopie în bandă îngustă (NBI<sup>+</sup>), rezoluție înaltă a imaginii, focusare apropiată, magnificație optică și digitală, la necesitate s-a folosit cromoendoscopia chimică, asociată tehnicilor de magnificare și cromoendoscopie electronică.

Evaluarea endoscopică a lungimii segmentului ECM s-a realizat conform criteriilor *C&M* Praga (extinderea circumferințială C și extinderea maximală a segmentului metaplaziat M). În cadrul lotului de cercetare examinare endoscopică la nivel expert a permis vizualizarea *pattern*-ului foveolar (figura 2), făcând o concordanță între caracteristicile Guerllud [13,14] și aspectele histopatologice.

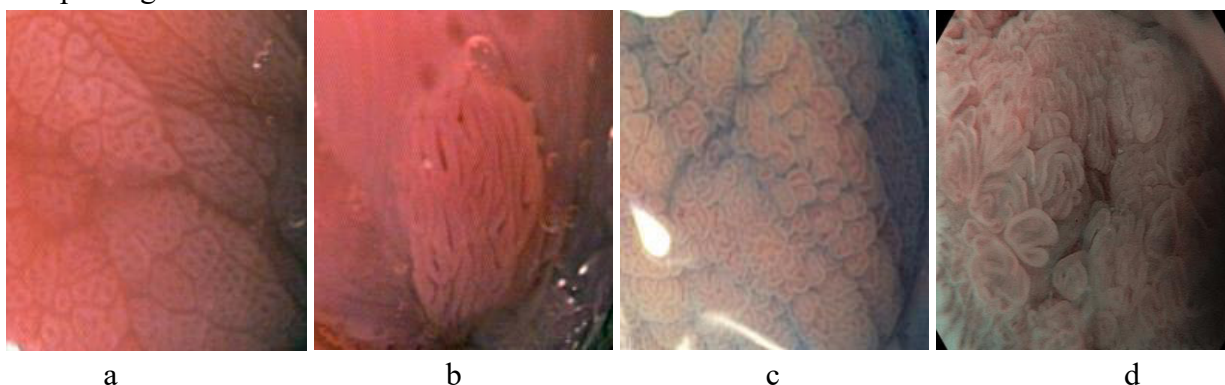


Figura 2. Clasificarea Guerllud. Aspect endoscopic.

a) Tip I-Rotund, b) Tip II-Reticulat, c) Tip III – Vilos, d) Tip IV Crestat

Pentru detalierea aspectului superficial al mucoasei suspecte și determinarea precisă a extinderii pe suprafață au fost utilizate tehnicile de EDS avansată asociate cu tehnicile de cromoendoscopie. În acest scop mucoasa examinată a fost pulverizată cu agenți de cromoendoscopie prin *spray*-cateterul axial Pauldrach 123-354-02, diametru 2,3x1600 mm.

Pentru confirmare bioptică, excluderea displaziei și a malignității au fost necesare efectuarea de biopsii multiple, etajate conform recomandărilor *Seattle*: în 4 cadrane la fiecare 2 cm de metaplazie pentru segmentele mai mari de 3 cm și la fiecare 1 cm pentru segmentele mai mici de 3 cm. În comparație tehnicile de EDS avansată *NBI*<sup>+</sup>, prin imaginile pe care le oferă, permit biopsierea țintită, optic ghidată - *target* (figura 3).

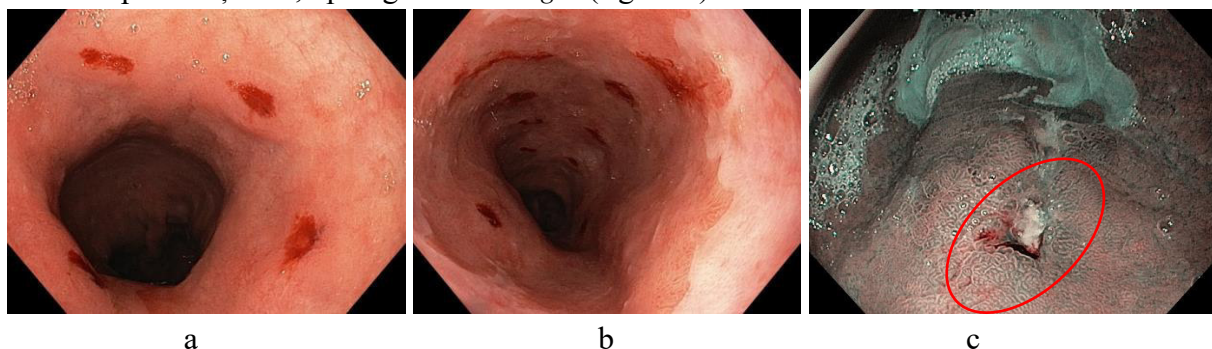


Figura 3. Biopsia ECM: a, b) Protocolul Seattle în 4 cadrane; c) *target* - biopsie

Leziunile inflamatorii asociate ale mucoasei esofagiane, evidențiate la EDS, s-au manifestat prin esofagite (57,7% în lotul de cercetare și 52,1% în lotul de control) și ulceratii (3,9% în lotul de cercetare și 5,2% în lotul de control). Gravitatea leziunilor de mucoasă a fost apreciată utilizând clasificarea endoscopică *Los Angeles*.

#### **Examenul radiologic baritat**

Sensibilitatea acestei examinări rămâne scăzută pentru diagnosticul ECM, în special dacă nu este asociat cu o complicație sau dacă nu coexistă o altă patologie (mai frecvent HH sau BRGE). În lotul de cercetare, a fost aplicată în 98,3% (60 de cazuri). Aceasta a permis evaluarea modificărilor anatomice (eroziuni, ulcere, stricturi, stenoze, HH etc), precum și a dereglărilor funcționale ale esofagului (*clearance*-ul esofagian, RGE și dereglările de motilitate).

### ***Examenul histopatologic***

Examenul histopatologic a fost efectuat în toate cazurile prin dublu control, de către 2 histopatologi: în cadrul secției de morfopatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și de către Vitalie Tîrbu, medic anatomopatolog, șef al Laboratorului de histologie, Laboratorul medical Synevo (figura 4).

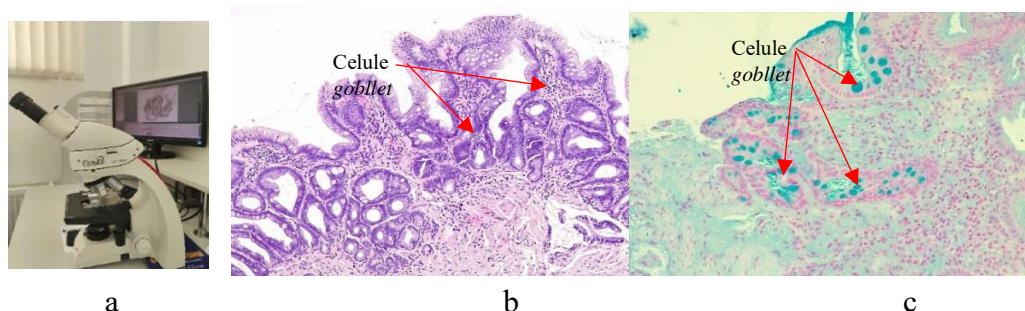


Figura 4. Examenul histopatologic al ECM:

- a. Microscop Leica ICC 50 E, FusionOptics™,**
- b. colorația H&E, c. colorația Albastru Alcian**

O atenție deosebită s-a acordat interpretării histopatologice a ECM prin prisma celor trei tipuri de epiteliu descrise primar în 1976 de Paul A., Trier SJ și colab. [3]: joncțional, fundic sau intestinal, dar și modificărilor histopatologice patognomonice pentru un ECM cu progresie neoplazică – modificările displazice discutate prin prisma clasificării de la Viena [15]. Rezultatul histopatologic a fost cel care a dictat atitudinea medico-chirurgicală a pacienților incluși în lotul de cercetare.

### ***Examenul imunohistochimic***

În clinică, examenul morfopatologic în ultimii ani a fost completat de examinarea imunohistochimică a pacienților, și asta pentru că metoda nu este asigurată de casa națională de asigurări în medicină, iar costurile procedurale sunt destul de mari. O altă cauză a deficitului de atenție pentru examenul imunohistopatologic în prima jumătate a derulării proiectului a fost determinată de faptul că o bună parte din biomarkerii imunohistochimici pentru ECM, MI (fiind încă la diferite etape de cercetare) nu sunt pe deplin recunoscuți pentru utilizare în practica clinică.

Avînd în vedere rata scăzută a progresiei neoplazice în EB și limitările inerente ale programelor curente de supraveghere endoscopică, a existat mult timp interesul de identificare a biomarkerilor de risc al progresiei neoplazice la pacienții Barrett. În cadrul proiectului, utilizînd datele de literatură, am creat un panou de biomarkeri pentru examinare imunohistochimică a pacienților în perioada pre- și postablație a ECM. Examinării imunohistochimice au fost supuși 20 de pacienți: 10 cazuri cu MI și 10 cazuri cu MG. Aceștia au fost examinați imunohistochimic prin 8 markeri: CK7, CK20, Ki 67, EMA, CDX2, p53, HER 2, AMACR (figura 5).

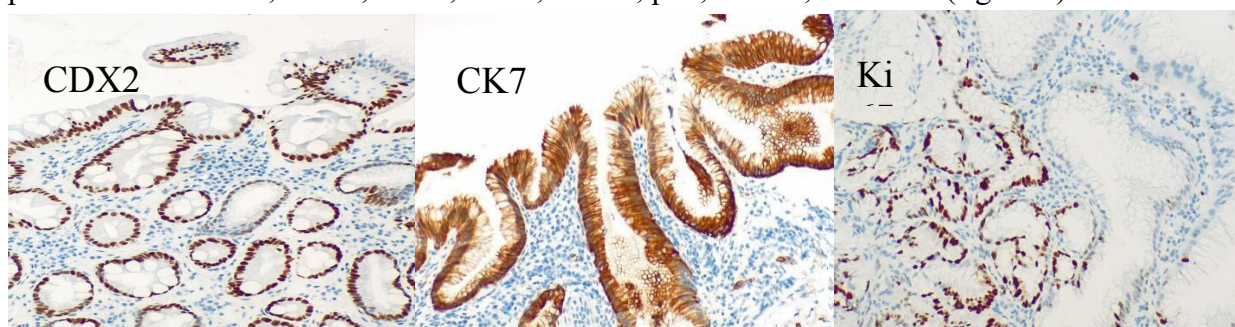


Figura 5. Diagnosticul imunohistochimic în ECM cu MI

În timp mulți biomarkeri au fost studiați pentru pacienții cu EB, dar și mai mult pentru pacienții cu AC esofagian, am încercat analiza lor prin prisma examenului imunohistochimic de comparație în două loturi de cercetare concludente în vederea analizei riscului de progresie neoplazică. Astfel, în cadrul proiectului de cercetare cu suportul profesorului Silviu Constantinoiu, conducătorul Centrului de Excelență în Chirurgia Esofagului, Spitalul Sfânta Maria, or.București, România a fost realizat un studiu de comparație a markerilor imunohistochimici specifici ai AC esofagian dezvoltat pe fon de MI a mucoasei esofagiene (20 cazuri, lot I) visavi de markerii imunohistochimici cercetați în lotul de nostru de cercetare la 20 de pacienți cu ECM – 10 pacienți cu MI și respectiv 10 pacienți cu MG (lot II). Deși în loturi separate au fost cercetați mai mulți factori, în cadrul studiului de comparabilitate în aceste două loturi au putut fi analizați doar 5 factori imunohistochimici (CK7, CK20, CDX2, p53, și Ki 67). Criteriu pentru analiza acestora a servit metoda de examinare imunohistochimică, precum și aceeași valoare de citire a rezultatului (pozitiv/negativ, gradul de expresie în procente).

### ***Examinarea pH-metrică diurnă.***

În cadrul studiului, pH-metria esofagiană, realizată cu utilizarea aparatului *Orion II, MMS*, Olanda (figura 6a) și manometria esofagiană cu aparatul *Solar GI HRM MMS*, Olanda (figura 7a) ca parte componentă a procesului de diagnostic au estimat gradul incompetenței SEI, tipul RGE, tipurile de motilitate esofagiană, precum și *clearance*-ul esofagian, iar în consecință acestea au servit drept criteriu de apreciere a modelului de fundoplicație laparoscopică aplicat în etapa chirurgicală antireflux pacienților noștri.

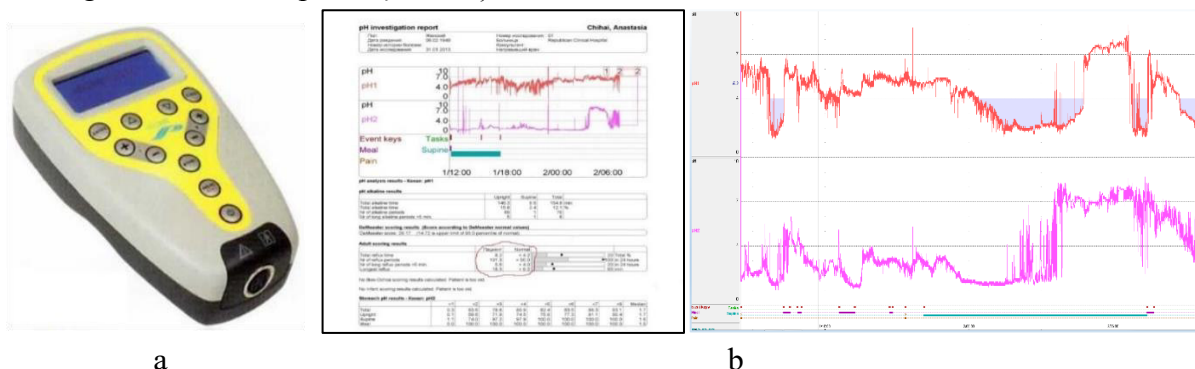


Figura 6. a) pH-metru Orion II, MMS, Olanda; b) Examinarea Ph-metrică a BRGE.

În lotul de cercetare pH-metria esofagiană diurnă a fost aplicată la 48 pacienți cu ECM: 22 femei și 26 bărbați; vârsta medie  $45,75 \pm 10,13$  ani (95% CI 43,37 - 42,16).

### ***Examenul motilității eso-gastrice***

Manometria esofagiană permite aprecierea și analiza indicatorilor de motilitate a musculaturii esofagiene, precum și funcționalitatea sfincterelor acestuia. În comparație cu manometria convențională, manometria cu rezoluție înaltă (*HRM*), utilizată în proiectul nostru de cercetare, are un număr crescut de senzori (24) situați la o distanță mai mică unii față de alții și dispune de o acuratețe diagnostică mai mare (figura 7).

Progresele manometriei de rezoluție înaltă au revoluționat evaluarea clinică a tulburărilor de motilitate esofagiană, iar interpretarea prin *HRM* actualmente, poate înlocui sistemele convenționale de manometrie ca instrument de diagnosticare standard în evaluarea tulburărilor de motilitate esofagiană neobstructivă.

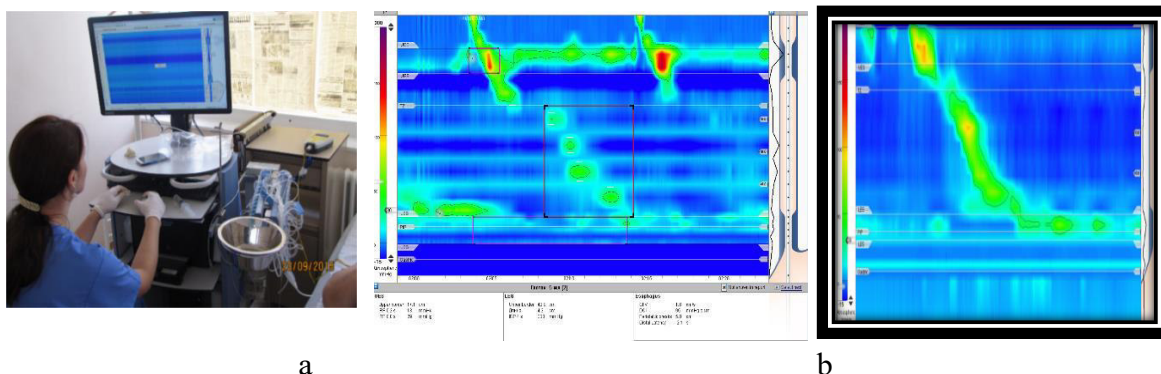


Figura 2.7 a) Manometru de înaltă rezoluție Solar GI HRM MMS, Olanda  
b) Rezultatele manometriei în BRGE

Caracterizarea manometrică a tulburărilor de motilitate esofagiană în studiul s-a bazat pe patru modele de motilitate esofagiană (figura 8):

- Peristaltismul esofagian normal este definit de prezența > 50% de înghițituri reușite, asociate cu o relaxare normală a SEI.
- Modelul de motilitate sau peristaltism esofagian inefficient caracterizat prin > 50% de înghițituri normale și un DCI (contractilitatea distală integrală) < 450.
- Peristaltismul fragmentat, prezența > 50% de înghițituri reușite, cu un DCI > 450, însă cu prezența pauzelor axiale mai mari de 5 cm în conturul izobaric de 30 mmHg.
- Peristaltismul absent (tulburarea motorie majoră) caracterizată prin relaxare normală a SEI, însă cu absența totală a contractilității mușchiului esofagian definită prin DCI < 100.

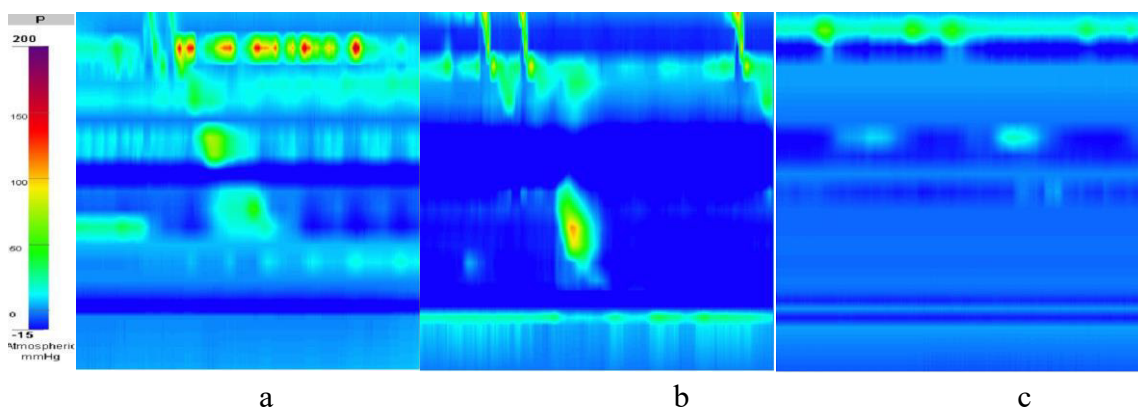


Figura 8. Modele de motilitate esofagiană: a) peristaltism fragmentat, b) peristaltism ineficace, c) peristaltism absent

#### ***Metode matematico-statistice utilizate în studiu***

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat în conformitate cu regulile statisticii variative și a teoriei probabilității, urmînd metodele larg utilizate. Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc-Sample Size and Power". Valoarea probabilității s-a apreciat conform criteriului t-Student. În calitate de criteriu de semnificație statistic concludent s-a considerat un  $p \geq 0,5$ . În scop de a determina interdependența între modificările indicilor studiați s-a efectuat analiza corelațională, calculînd coeficientul de corelație Pearson ( $r$ ). Valoarea  $r$  de la 0 la 0,3 a definit o corelație slabă între indicii de comparație; de la 0,3 la 0,7 – o corelație moderată și de la 0,7 pînă la 1 – o corelație puternică. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic în baza programului Excell, utilizînd

computerul personal în baza procesorului Intel Pentium V. Diferența semnificativă dintre indici a fost determinată în baza tabelului de valori Fischer-Student, testul Likelihood Ratio, testul Chi Square. Valoarea diagnostică a markerilor imunohistochimici a fost analizată prin prisma curbelor ROC. În scop de apreciere a interdependenței factorilor cauzali și specificității pentru dismotilitățile esofagiene am efectuat o analiză comparativă a grupelor de studiu utilizând testele exacte Fischer pentru date calitative, testul t-Student sau un test non-parametric Mann-Whitney atunci când testul t nu a putut fi aplicat, pentru date cantitative, apoi am efectuat o analiză multifactorială pentru a studia factorii asociați ECM folosind analiza de regresie logistică. Aprecierea indicilor de calitate a vieții prin chestionarul HRQL a fost analizată statistic prin testul Kruskal-Wallis și testul McNamer.

### **3. Abordări clasice și moderne în diagnosticul pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană.**

#### **3.1 Aspecte clinice de evoluție a metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană și rolul endoscopiei digestive avansate în diagnosticul acesteia**

Simptomatologia ECM necomplicat și a BRGE este în mare măsură similară (pirozis, regurgitații, disconfort retrosternal, odinofagie), cu excepția fazei complicațiilor: ulcer, stenoză, hemoragie sau degenerare malignă. Astfel, ca moment crucial, de precauție în vederea stabilirii diagnosticului precoce de ECM este depistarea și supravegherea pacienților cu BRGE [3,14,16]. Deși, nu toți pacienții diagnosticați cu ECM prezintă la diagnosticul primar și un anumit grad de esofagită, cert este faptul că etiopatogenetic modificările metaplazice sunt precedate de stadii evolutive ale inflamației esofagiene determinate de RGE. Toți pacienții din lotul de cercetare erau cunoscuți cu pirozis mai mult de  $8,3 \pm 4,1$  luni (95% CI 6,9-9,7), iar 16,39% (10 cazuri) din ei aveau o durată a maladiei mai mare de 10 ani. Deși RGE cel mai frecvent se complică cu esofagite, tot mai frecvent au fost diagnosticate ulcercele JEG. Ulcerul Barrett, apare la 14-24% din pacienții cu ECM asociat cu RGE cronic și permanent, iar refluxul în acest caz poate provoca HDS, penetrație, stenoză esofagiană, perforație cu fistulă mediastinală și mediastinită [17]. În lotul de cercetare ulcerul Barrett a fost atestat în 4 cazuri, p\_value 0,001 Fisher test (toate atestate pe MI). 4 pacienți au fost diagnosticați cu complicații stenotice. Acești pacienți au necesitat o abordare multidisCIPLINARĂ, au fost supuși intervențiilor chirurgicale laborioase și în cele din urmă au constituit cazurile care au înregistrat complicații postoperatorii majore și o mortalitate postoperatorie.

#### **Endoscopia digestivă superioară în metaplazia epitelială columnară în esofagul distal**

EDS cu biopsia endoscopică și examen histopatologic, în complex, stabilesc diagnosticul de ECM și esofag Barrett. Examenul endoscopic în ECM determină următoarele criterii: prezența ECM și lungimea segmentului de metaplazie în esofagul distal; aprecierea formei extinderii metaplaziei circumferințială (criteriul C), maximal (criteriul M) și aprecierea lungimii fiecărui criteriu în parte; constatarea prezenței HH cu tipizarea și gradația ei; caracteristica modificărilor patologice asociate ale mucoasei în esofagul distal și zona joncțională (inflamație, eroziuni, ulcere); aprecierea structurii epiteliului metaplaziat (tipizarea, *pattern*-ul foveolar și *pattern*-ul vascular, delineații, sub- și supradenivelări, formațiuni granulare și nodulare) suspectând, confirmând sau excluzând stigmat de displazie de grad minor (DGM), displazie de grad avansat (DGA), neoplazie precoce, neoplazie invazivă. Standardul internațional actual recunoscut pentru evaluarea endoscopică a extinderii metaplaziei columnare în esofagul distal este reprezentat de criteriile *Praga C&M* (figura 9) [18].

Din cei 61 de pacienți incluși în lotul de cercetare 39 erau pacienți la care endoscopic a fost depistat ECM "în limbi de flacără", 8 cazuri de ECM circular, iar 14 cazuri au prezentat forme mixte de răspîndire a epiteliului metaplazic pe mucoasa esofagiană. Lungimea maximă a ECM a fost de 13 cm.

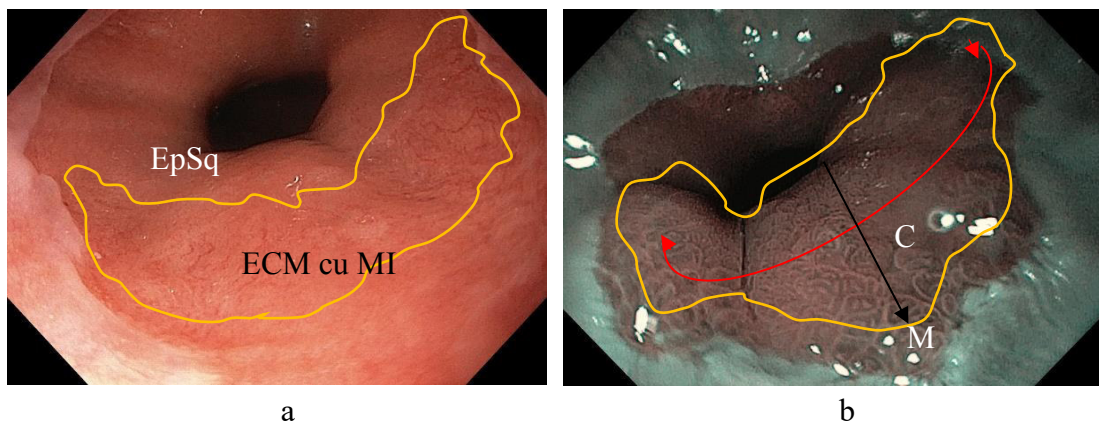


Figura 9. Criteriile C&M Praga pentru ECM în regim:  
a) EDS lumină albă; b) EDS *NBI*<sup>+</sup>, c) *pitpattern* expert evaluare

Conform clasificării C&M Praga răspîndirea ECM în suprafața mucoasei esofagiene, în lotul de cercetare a fost următoarea (tabelul 2):

Tabelul 2. Repartiția pacienților în lotul de cercetare conform criteriilor C&M Praga

Criteriile C&M Praga	C0M1	C0M2	C0M3	C0M4	C1M3	C1M4	C1M5	C2M4
Nr. de cazuri	4	3	5	9	16	17	4	3
Frecvența (%)	6,55%	4,91%	8,1%	14,75%	26,22%	27,86%	6,55%	4,91%
Valoare P	ns Fisher test =0,001							

Metodele de EDS avansată permit restrîngerea ariei pentru biopsie, reduc numărul de biopsii și cresc eficiența costurilor procedurale. Un studiu randomizat, încrucișat, a constatat, că *NBI*<sup>+</sup> reduce numărul de biopsii per pacient (3,6 vs 7,6 p <0,001) și sporește rata de detecție a zonelor displazice (30% față de 21%, p=0,01) [19]. În această bază, în cercetarea noastră am folosit *NBI*<sup>+</sup> ca instrument stratificator pentru biopsie, unde zonele cu *pitpattern* și *vascular pattern* regulat au fost lăsate sigure și nebiopsiate, iar zonele cu modificări în arhitectura foveolară și schimbări microvasculare disregulate și atipice au fost biopsiate prin ghidaj optic endoscopic. Cromoendoscopia chimică în lotul de cercetare a fost aplicată ca metodă adjuvantă în scop de caracterizare și detalieri suplimentară: în 32,3% din cazuri prin pulverizare locală transendoscopică a soluției acid acetic 1,5%, soluție metilen blue și soluție indigocarmină 0,4%. Soluția Lugol a fost folosită cu scop de clarificare certă a hotarelor de extindere a ECM în suprafața scuamoasă, în cazurile dificile electronic (4 cazuri). Cromoendoscopia a îmbunătățit detalierea microstructurală endoscopică a mucoasei metaplaziate în (21 cazuri) și a concretizat hotarale extinderii (4 cazuri), favorizînd biopsierea optic ghidată a mucoasei cu schimbări patologice concrete (p\_value=0,01, Fisher test). Tehnica *NBI*<sup>+</sup> a sporit rata detecției ECM, detaliării și caracterizării endoscopice a complicațiilor acesteia în 90,3% (p\_value=0,01, Fisher test) din cazuri și a favorizat examinarea modelului foveolar (*pitpattern*) și microarhitectonicii

vasculare (*vascular pattern*). Clasificarea *pattern*-ului după Guerllud în lotul de cercetare a apreciat umătoarea microstructură a ECM (tabelul 3):

**Tabelul 3. Expresia endoscopică a *pattern*-ului foveolar a ECM, în cadrul studiului**

<b>Pattern-ul foveolar</b>	<b>Nr. cazurilor</b>	<b>Frecvența relativă (%)</b>	<b>Valoarea P</b>
I – Rotund	7	11,47%	P_value =0.003 Fisher test
II – Reticular	17	27,86%	
III – Vilos	21	34,42%	
IV – Crestat	16	26,22%	
Total	61	100%	

În procesul examinării endoscopice am remarcat faptul că MI specializată a fost caracterizată în 82,7% de cazuri prin model foveolar vilos și crestă, care au fost direct proporțional asociată cu modele vasculare distorsionate, iregulare și care s-au constatat în proporție de 60,64% din cazuri (p\_value=0,001, Fisher test).

### **3.2 Diagnosticul dereglărilor de motilitate esofagiană și a secreției gastrice la pacienții cu metaplaziei epitelială columnară de mucoasă esofagiană**

În cadrul lotului de cercetare, examinările manometrice au fost efectuate preponderent în perioada preoperatorie cu scop de aprecierea a motoricii esofagiene, a gradului de afectare a SEI și în cele din urmă pentru aprecierea tipului de manșon necesar în etapa chirurgicală antireflux. În circa 32% de cazuri (11 pacienți) s-a apreciat un DL prelungit, iar în 16% (6 pacienți) un DL marcat. Peristaltismul fragmentat s-a atesta la 10 pacienți (21,7%) din totalul pacienților examinați, iar peristaltism ineficace (DCI < 450) în 15 cazuri (32,6%). Presiunea medie a SEI < 6 mmHg s-a apreciat la 7 pacienți (22%), la 6 pacienți (19%) presiunea SEI a fost < 10mm Hg. În studiu am efectuat o analiză comparativă a grupelor de cercetare utilizând testele exacte Fischer pentru date calitative, testul t-Student sau un test non-parametric Mann-Whitney atunci când testul t nu a putut fi aplicat, pentru date cantitative. Această analiză ne-a permis să arătăm că prezența tulburărilor de motilitate esofagiană a fost un factor asociat independent de ECM cu: PR, 3,9; IC 95%, 1,7-9,3; p = 0,001. Prezența H.pylori în biopsiile gastrice și prezența HH au fost alți 2 factori care au fost semnificativ asociați cu prezența ECM (respectiv PR, 0,08; 95% CI, 0,008-0,84; p=0,035 și PR, 5,60; IC 95%, 2,45-12,76; p < 0,001). Ceilalți factori studiați nu au fost asociați în mod semnificativ cu ECM. O parte din pacienți cu ECM au o sensibilitate esofagiană scăzută la durere, datorită pragului de sensibilitate și mucino-protecției celulelor caliciforme, iar în consecință, un reflux gastro-duodenal în esofag poate să nu fie manifestat clinic, însă poate fi apreciată pH-metric. În studiul nostru pH-metria a fost aplicată la 48 pacienți (78,68%). Conform scorului DeMeester la 28 pacienți (58,3%) s-a calculat un punctaj > 16, la 35,7% (10 cazuri) din acești pacienți a fost apreciată BRGE forma ușoară, 21,4% (6 cazuri) forma medie, iar în 42% din cazuri (12 pacienți) au fost forme severe ale BRGE. În urma examenului pH-metric, rezultatele au fost corelate cu severitatea leziunilor de mucoasă esofagiană obținute la examenul endoscopic (tabel 4).



Tabelul 4. Corelarea caracterului refluxului și a esofagitei de reflux în studiu

Caracterul refluxului	Esofagita de reflux		Total	Valoarea P
	Stadiul A-B	Stadiul C-D		
Acid	18 (60%)	5 (41.6%)	26 (61.9%)	0.307 (Likelihood Ratio)
Alcalin	4 (13.3%)	4 (33.3%)	6 (14.2%)	
Mixt	8 (26.6%)	3 (25%)	12 (28.5%)	
Total	30 (100%)	12 (100%)	42 (100%)	

Diagnosticul radiologic este sugestiv doar atunci, când apar complicațiile sau dacă se asociază HH și/sau RGE. În cadrul studiului RGE la examenul baritat a fost demonstrat la 41 de pacienți (67%) și preponderent atestat la pacienții cu MI (71%, 29/41 cazuri). HH au fost mai frecvente la pacienții cu MG (16 cazuri, 57%), și în aspect radiologic au corelat cu un RGE constant la acești pacienți: 12 cazuri din 16 pacienți cu HH asociau un RGE (tabelul 5).

Tabelul 5. Examenul radiologic baritat la pacienții cu ECM în lotul de cercetare

ECM	Fără displazie	DGM	DGA	AC esofagian	RGE la examenul rx baritat	HH la examenul rx baritat	Valoarea P
MI	30 (49,18%)	9 (14,75%)	2 (3,27%)	2 (3,27%)	29 (47,54%)	13 (21,31%)	0.401 (Likelihood Ratio)
MG	9 (14,75%)	7 (11,47%)	2 (3,27%)	-	12 (19,67%)	16 (26,22%)	
Total	61 (100%)				41 (67,21%)	29 (47,54%)	

### 3.3 Diagnosticul histopatologic și imunohistochimic în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană

Diagnosticul de ECM este confirmat histopatologic, prin demonstrarea existenței unuia dintre cele 3 tipuri de epitelii cunoscute: 1. epitelii de tip fundic, cu celule secretoare de mucus, celule parietale și oxintice; 2. epitelii de tip joncțional de aspect foveolar și cu celule secretoare de mucus; 3. epitelii de tip intestinal de aspect viliform cu celule secretoare de mucus și celule caliciforme [14, 20]. Histopatologic la 24 de pacienți (39,34%) a fost confirmată metaplazia epitelială de tip fundic sau joncțional (MG) și la 37 de pacienți (60,65%) a fost confirmată MI, 1 caz de ECM la examenul histopatologic a prezentat atât epitelii metaplazic specific mucoasei gastrice, dar și celule caliciforme. Mai mult de 91% din pacienți (55 cazuri) în cadrul studiului au fost diagnosticați în stadii precoce de evoluție a bolii, fără asocierea complicațiilor displazice sau aveau o DGM. Din cele 6 cazuri de DGA, în 2 cazuri histopatologic s-a demonstrat prezența celulelor clare de AC esofagian. Corelând formele de *pattern* foveolar cu tipurile histopatologice ale ECM, am constatat că circa 60% din pacienții cu ECM (28 cazuri) care prezentau la examinarea endoscopică un *pattern* foveolar de tip vilos sau crestă erau pacienții demonstrați ulterior histopatologic cu MI (tabelul 6), și mai mult formele de displazie asociau și diverse modificări sau distorsiuni vasculare ale arhitecturii stromale.

Tabelul 6. Asocierea *pattern*-ului foveolar cu formele de ECM, în cadrul studiului

Pattern-ul foveolar	Tipul de metaplazie epitelială			Total	Valoarea P
	Fundic	Joncțional	Intestinal		
I -Rotund	2 (3,27%)	2 (3,27%)	3 (4,91%)	7 (11,47%)	p_value =0.004 (Likelihood Ratio)
II - Reticular	-	5 (8,19%)	5 (8,19%)	10 (16,39%)	
III - Vilos	-	8 (13,11%)	13 (21,31%)	21 (34,42%)	
IV - Crestat	-	7 (11,47%)	16 (26,22%)	16 (26,22%)	
Total	2 (3,27%)	22 (36,06%)	37 (60,65%)	61 (100%)	

Au fost confirmate 39 de cazuri de ECM (64%, t-test, p=0,05) fără dispazie, din ele 30 de cazuri au fost pacienți diagnosticați cu MI. DGM s-a atestat în 16 cazuri, cu repartizare practic similară pentru diferite forme histopatologice de ECM, iar DGA a constituit 6,5% (4 cazuri) și AC esofagian 3,2% (2 cazuri). Cea mai frecventă complicație, și probabil aceasta este determinată de evoluția naturală a bolii, a fost asocierea displaziei (figura 10).

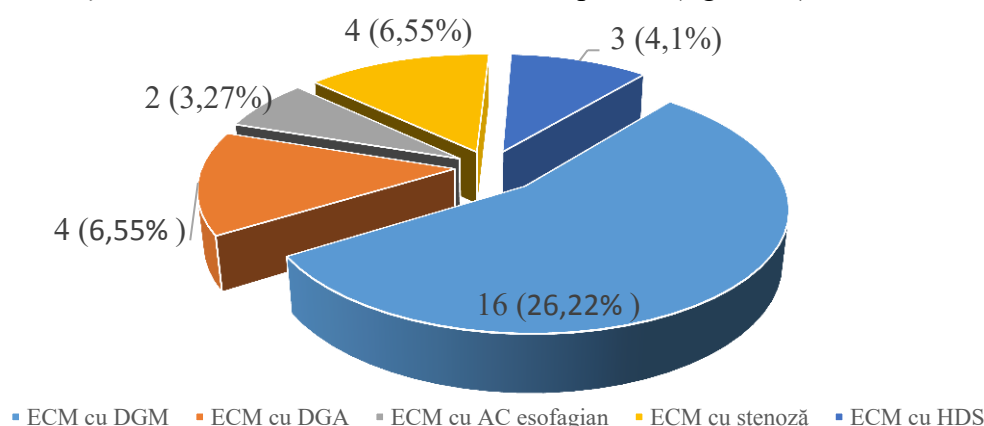


Figura 10. Frecvența formelor de ECM complicat.

Imunohistochimic, diagnosticul ECM a fost confirmat prin intermediul citokeratinelor CK7, CK20 și EMA în 100% cazuri. S-a constatat că CDX2 caracterizează celulele specializate caliciforme și a fost apreciat pozitiv la 80% din cazurile cu MI, și 30% cazuri de MG. Ki 67 în MI a avut o colorație mai intensă în glande și ductele glandelor (100% cazuri, p = 0,001), iar în biopțiile histopatologice ale MG acestea au fost practic absente și aceasta a corelat cu indicele de proliferare a celulelor în ductul glandelor. AMACR și p53 pot fi biomarkeri ce pot ajuta patologiilor în detectarea cazurilor de displazie cu un risc mai mare de progresie. S-au sugerat și alți biomarkeri de exemplu, p16, pierderea heterozygozității, aneuploidia, tetraploidia și receptorul factorului de creștere epidermal, revizuit de Varghese și colab. [21], însă, niciunul dintre ei nu a fost validat în practica clinică. În cadrul studiului, p53 a fost atestat pozitiv doar în 20% cazuri din MI cu o colorație slabă (cazuri cu displazie indefinită) și negativ în colorațiile pentru MG.

Imunohistochimia în loturile de cercetare a ECM (lot I) visavi de AC (lot II) a constatat: în cadrul I lot expresia acestuia s-a atestat la toți pacienții și a avut o medie de 60%, în lotul II p53 a fost pozitivă doar la 2 pacienți cu MI care asociau DGM și aveau o expresie imunohistochimică de 20%; Expresia markerilor CK7+/CK20 a avut o medie de 70% în lotul I de cercetare și de 100% în lotul II de cercetare; expresia CDX2 caracterizează celulele caliciforme și a fost apreciat pozitiv la 80% din pacienții I lot de cercetare și la 80% din cazurile cu MI, și 30% cazuri de MG în lotul II de cercetare; în lotul II, Ki 67 în MI a fost pozitiv în 100% cazuri și a avut o colorație mai intensă în glande și ductele glandelor, iar în biopțiile histopatologice ale MG acestea au

fost practic absente, iar în cadrul lotului I de cercetare acesta a fost pozitiv în medie la 70% de pacienți cu AC esofagian.

#### **4. Managementul medico-chirurgical în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană.**

Tratamentul chirurgical a fost aplicat la toți pacienții incluși în lotul de bază a studiului, însă tipul intervențiilor chirurgicale a fost diferit, dirijat atât de rezultatul histopatologic al afeecțiunii metaplazice obținut preoperator, cât și de gradul de extindere a metaplaziei în suprafața mucoasei esofagiene. Selecția caracterului și volumului intervenției chirurgicale a fost determinat de și de complicațiile induse ale ECM, precum și patologia asociată: astfel în cazul pacienților cu MI și DGM, a fost indicat cert tratamentul endoluminal, urmat de chirurgia antireflux ca etapă ulterioară în rezolvarea completă a verigii etiopatogenetice a bolii. În cazul asocierii stenozei, hemoragiilor recidivante ulcerelor Barrett, Savary, a AC esofagian s-a pledat cert pentru esofagoplastie. Divergențele de atitudine terapeutică au apărut la pacienții care deși aveau confirmat DGA sau AC precoce în care nu au existat posibilități de evaluare a invaziei limfoganglionare s-a decis la rezecții chirurgicale de esofag în defavoarea unei mucosectomii. Algoritmul medico-chirurgical al pacienților incluși în lotul de cercetare determină ordinea tratamentului etapizat: primar fiind efectuate operații endoluminale, iar ulterior asociate operațiile chirurgicale laparoscopice sau deschise antireflux. Succesivitatea metodelor de tratament a fost diferită, însă, în mare parte, s-a debutat cu tratament medicamentos antireflux și acidopresiv (timp de 3-6 luni, fracționat în două etape), pe al cărui fundal se finalizau examinările într-o stabilire definitivă a diagnosticului. Etapa endoscopică endoluminală a fost prima etapă, dat fiind faptul că operația antireflux modifică anatomic JEG, făcând mai dificilă ulterior manipulația pe mucoasa esofagiană. Arsenalul terapeutic medicamentos pentru pacienții cu ECM incluși în lotul de cercetare a variat în funcție de patologie: de la tratament medicamentos cu IPP, gastroprotectoare, prokinetice în esofagitele de reflux; asocierea medicației hemostatice standard, în cazul eroziilor și ulcerelor hemoragice; intervenții chirurgicale înalt specializate în stenoze.

##### **4.1 Tratamentul chirurgical endoluminal**

Mucosectomia endoscopică (MEE) presupune excizia mucoasei esofagiene pe întreaga suprafață afectată și în profunzime prin submucoasă, cu tehnici de endoscopie intervențională. Important este respectarea criteriilor radicalității rezecției (R0, Rx, R1) și păstrarea *specimenului* postrezecțional preferabil *en bloc*. Riscul afeecțiunii limfatice trebuie să fie „zero” sau aproape „zero”. Stadiul precoce al AC limitat în mucoasă și submucoasa superficială (< 500 nm) reprezintă acest risc limfatic neglijabil și poate fi tratat endoluminal, ca o alternativă la rezecția chirurgicală.

Indicațiile pentru tratamentul endoluminal:

- Metaplazia Intestinală fără displazie;
- Formele de ECM cu DGM și DGA;
- AC precoce T1m-sm1.

Contraindicații pentru terapia de eradicare endoscopică a ECM:

- Pacienți care se află la tratament medicamentos pentru afeecțiuni concomitente și au risc sporit de hemoragie pentru MEE la moment;
- Esofagita eroziv-ulceroasă/alte forme de esofagită (infecțioasă) în faza de inflamație acută;
- Prezența varicelor esofagiene în zona metaplaziei;

- Pacienți care nu pot respecta regimul de tratament postablativ și post-MEE;
- Prezența stricturii sau cicatrici posterozive, postulceroase în zona metaplaziei.

Modalitățile endoscopice includ următoarele tehnici:

1. Rezecția Endoscopică de Mucoasă (REM);
2. Disecția Endoscopică de Mucoasă (DEM);
3. Tehnici de ablație: electrodistruția, criodistruția, Coagularea cu argon plasma (CAP), fotocoagularea, radioablația, etc.

În lotul de cercetare REM a fost utilizată *en bloc* (4 cazuri) și pe fragmente (3 cazuri) și a fost dictată atât de rezultatul histopatologic, cât și de gradul de extindere a metaplaziei în suprafață, estimată conform criteriilor C&M Praga. DEM a fost aplicată la pacienții unde s-a constatat o MI în asocieră cu displazie circumscrișă. CAP în studiul s-a impus prin eficacitate înaltă, accesibilitate și complicații reduse și a fost cea mai frecventă formă de endoablație. Procedurile endoscopice au fost aplicate într-o singură etapă intervențională pentru cazurile cu extindere circulară limitată (sub 1/3) și în două-trei etape pentru formele de metaplazie circulară extinsă (mai mare de 1/3), cu distanța în timp între proceduri de 1,5-2 luni. Fiecare etapă de ablație a fost urmată de un regim igienico-dietetic standard și terapie medicamentoasă conform protocolului. Reepitalizarea cu formarea neopiteliului scuamos s-a confirmat endoscopic și histopatologic în toate cazurile (figura 11).

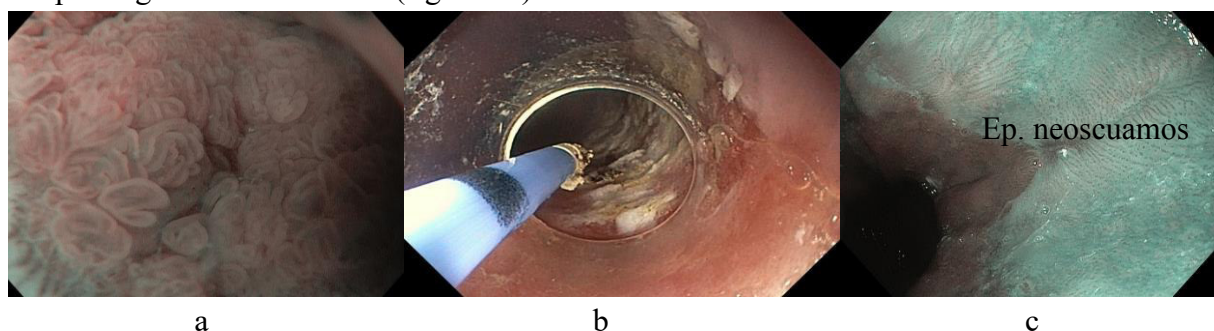


Figura 11. **Tratamentul endoluminal al ECM prin procedura CAP:**

**a) ECM cu MI, b) aspect intraoperator CAP, c) reepitalizarea cu țesut neoscuamos**

Tratamentul rezektiv endoluminal a fost aplicat la 49 de pacienți (80,32%), în total, în lotul de cercetare s-a reușit exereza *en bloc* (11 cazuri, 22,44%) și pe *fragmente* (38 cazuri, 77,55%) (tabelul 7).

Tabelul 7. **Repartizarea formelor de rezecții endoscopice, în cadrul studiu.**

Intervenția endoluminală	Nr. cazuri	Frecvența relativă (%)	Valoarea P
REM	7	14,28%	p_value=0,05 ns Fisher
DEM	4	8,16%	
CAP	37	75,51%	
Electrodistruția bipolară	1	2,04%	
Total	49	100%	

*Notă:* REM: Rezecție Endoscopică de Mucoasă; DES: Disecție Endoscopică de Submucoasă; CAP: Coagulare cu Argon Plasmă

#### 4.2 Tratamentul chirurgical antireflux laparoscopic

Tratamentul chirurgical antireflux în cadrul studiului a constituit etapa secundă intervențiilor chirurgicale endoluminale, iar ca indicații operatorii pentru ele au servit atestarea paraclinică a incompetenței SEI și a RGE confirmat la examenul pH-metric și esofagomanometria de rezoluție înaltă. Timpul oportun pentru aplicarea intervențiilor antireflux s-a apreciat a fi de, cel puțin, 4 săptămâni de la intervenția endoluminală, moment explicat prin aceea că perioadele de timp mai mici mențin un proces perinflamator local, la nivelul JEG, și face mult mai dificilă mobilizarea JEG și ”abdominizarea esofagului” în actul operator, iar, în consecință, crește și durata intervenției chirurgicale. Tipul intervențiilor chirurgicale a fost dictat, preponderent, de gradul de afectare funcțională a esofagului. Procedeu Lortat-Jacob în varianta modificată la 270° a fost aplicat în cazul asocierii BRGE cu un peristaltism fragmentat și/hipotonia esofagiană (42,85%), tipul Nissen-Rossetti (38,77%) – a fost indicat în cazurile certe de peristaltism esofagian intact și prezența unui reflux sever, procedeu Hill-Dor (18,36%) a fost indicat în cazurile de afectare severă a peristalticii esofagiene sau în cazurile unde particularitățile anatomice nu permiteau aplicarea unei valve antireflux totale (figura 12).

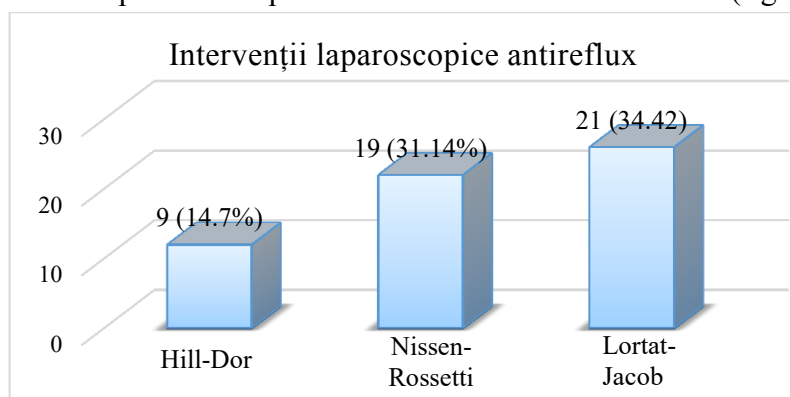


Figura 12. Raportul intervențiilor chirurgicale antireflux în lotul de studiu

În 43 cazuri (71%) au fost aplicate crurorafii posteriore cu fortificarea hiatusului esofagian, iar în 18 cazuri (29%), unde dimensiunile hiatusului esofagian au depășit diametrul de 3 cm s-a pledeat pentru combinarea (anterioară și posteroară) crurorafiei cu scop de evitare a complicațiilor de disfagie postoperatorie prin *angularea esofagului*. Toate intervențiile chirurgicale antireflux au fost realizate în manieră laparoscopică.

#### 4.3 Tratamentul chirurgical deschis al metaplaziei epiteliale complicate

În cadrul studiului 47,54% din pacienți au fost diagnosticați cu forme complicate ale ECM: ulcer Barrett cu HDS 3 cazuri (4,1%), stenoze postinflamatorii 4 cazuri (6,55%), DGM 16 cazuri (26,22%), DGA 4 cazuri (6,55%), AC esofagian 2 cazuri (3,27%). Diversitatea formelor de complicații ale ECM a dictat aplicarea unor tactici de tratament chirurgical diferit. Astfel că în cazul pacienților cu ECM complicat (excepție DGM) s-a pledeat pentru tratament chirurgical deschis – rezecții de esofag cu esofagoplastii ulterioare și limfodisecție după caz. În 50% din cazuri (6 pacienți) ca mijloc de substituție a esofagului a fost utilizat stomacul (procedeu Lewis).

#### 4.4 Rezultatele tratamentului chirurgical în ECM

Eficiența tratamentului medicamentos în lotul de cercetare a fost de 94% (57 pacienți) pentru controlul RGE din prima cură de tratament (conform protocolului proiectului de cercetare), dar cu restabilirea pirozisului în prima săptămână după abandonarea tratamentului. Regresia stadiilor de esofagită Los Angeles la examenul endoscopic a fost atestată la 46 de pacienți (75,4%). La 28

pacienți (45,9%) stadiul A din B, 18 pacienți (29,5%) stadiul B din C. În lotul de control, după administrarea tratamentului medicamentos la toți pacienții a fost atestată regresia semnelor de esofagită, în 3 cazuri (4,91%) după reevaluare endoscopică la pacienți a fost apreciat EB ultrascort (EBUS) de la EB cu segment scurt (EBSS) constat la examenul endoscopic primar, 1 caz (1,63%) după atenuarea semnelor inflamatorii la nivelul mucoasei esofagiene și reevaluare a fost exclus ECM și nici într-un caz nu s-a constatat micșorarea expresiei ECM în biopțiile histopatologice de control. La 2 pacienți care nu au urmat tratament conservativ lungimea segmentului metaplaziat s-a mărit cu  $1,01 \pm 0,3 \text{ cm}$  (95% CI 0,83-1,21) și respectiv  $2,02 \pm 0,21 \text{ cm}$  (95% CI 1,93-2,46) difuz timp de 5 ani urmărire. Nici unul din pacienții incluși în grupul de control în perioada de urmărire nu a dezvoltat displazie. Complicațiile postoperatorii ale intervențiilor chirurgicale endoluminale aplicate în lotul de cercetare sunt caracterizate conform tabelul 8.

Pentru pacienții din lotul de cercetare care au fost supuși intervențiilor chirurgicale endoluminale (49 cazuri) – în 100% s-a atestat neopitelizarea țesutului rezectat la examenul EDS de control în perioada de supraveghere tardivă și nici într-un caz nu a fost constatată recidiva ECM.

**Tabelul 4.2 Complicațiile postoperatorii ale tratamentului endoluminal în studiu**

	REM		DEM		CAP	
	<i>Imediate</i>	<i>Tardive (&gt;1 lună)</i>	<i>Imediate</i>	<i>Tardive (&gt;1 lună)</i>	<i>Imediate</i>	<i>Tardive (&gt;1 lună)</i>
Sîngerare	2	-	1	-	-	-
Durere retrosternală	1	-	1	-	2	-
Disfagia	-	-	-	-	-	-
Stenozare esofagiană	-	1	-	-	-	-
”Insule restante” de ECM	-	-	-	-	-	1
Recidiva de ECM (> 1an)	-	-	-	-	-	-

Conform rezultatelor manometrie am constatat că intervenția chirurgicală antireflux este capabilă să controleze RGE prin fortificarea SEI, însă tipul valvei antireflux necesită a fi corelat cu rezultatele manometrice preoperatorii. Per ansamblu în lotul de cercetare, evoluția postoperatorie la pacienții cu forme complicate ale ECM a fost una diferită, chiar individualizată. Astfel pacienții care au fost supuși intervențiilor chirurgicale minim invazive au avut o evoluție favorabilă, cu rezultate foarte bune în perioada postoperatorie imediată și la distanță (cu o urmărire clinico-paraclinică > 2 ani), fără complicații majore, pe cînd pacienții după esofagoplastii au avut o evoluție marcată atît de patologia de fon (pacienții cu AC esofagian, HDS, tarați), de timpul operator, cît și de complicațiile postoperatorii apărute. Spitalizarea acestor pacienți a fost de durată cu o medie de  $18,3 \pm 2,8$  zile (95%, CI 16,9-20,7), complicațiile postoperatorii în perioada imediată s-au remarcat prin 2 (3,27%) cazuri de tromboembolism al arterei pulmonare (TEAP), 4 (6,55%) cazuri de dehiscentă a suturilor a anastomozei postoperatorii, iar în 2 (3,27%) cazuri cu fistulizare. Postoperator au decedat 2 pacienți, letalitate postoperatorie constituind 3,27%. Cauza nemijlocită a deceselor a fost determinată de patologia de fon AC esofagian, stările postesofagectomie cu dehiscenta suturilor anastomozei, complicată cu procese septico-purulente mediastinale și pleuro-pulmonare. Prelucrarea statistică a datelor

obținute prin monitorizarea calității vieții evaluată prin scorul *HRQL* a evidențiat o diferență semnificativ statistică în lotul de cercetare (pre- și postoperator,  $p\_value = 0,0000001$  cu testul McNemar), dovedind astfel o eficiență bună a fundoplicaturii pentru controlul calității vieții. Valoarea medie cea mai ridicată a scorului am atestat-o la pacienții din lotul de bază în perioada preoperatorie și pacienții din lotul de control -  $40,1 \pm 1,2$  (95%, CI 36,8-42,9), iar cea mai scăzută a fost la pacienții din lotul de bază după aplicarea tratamentului chirurgical antireflux  $2,1 \pm 1,1$  (95%, CI 1,7-3,9). Acest indice a diminuat semnificativ la pacienți în urma tratamentul medicamentos, însă a corelat cu menținerea modificărilor histopatologice pentru ECM. Aceasta o considerăm o consecință a diminuării RGE și a leziunilor inflamatorii ale mucoasei, deoarece în 43,2% (26 cazuri) din pacienții lotului de control au prezentat creșterea indicelui la abandonarea tratamentului medicamentos până la  $25,3 \pm 2,1$  (95%, CI 23,1-28,2). În prelucrarea statistică a datelor referitoare la calitatea vieții am constatat diferențe semnificative în lotul de cercetare pre- și postoperator ( $p\_value=0,006686$  - testul Kruskal-Wallis), între lotul de cercetare postoperator și lotul de control ( $p\_value=0,000000$  - testul Kruskal-Wallis), ceea ce relevă că prezența refluxului (BRGE) reprezintă suferința resimțită mai acut la pacientul cu ECM și cu implicare asupra calității vieții pacienților.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### CONCLUZII GENERALE

1. Metaplazia columnară de epiteliu al mucoasei esofagiene reprezintă rezultatul evoluției îndelungate a Bolii de Reflux Gastro-Esofagian cu o medie de 3,03 ani conform datelor studiului. Factorii cei mai importanți, cu impact deosebit asupra evoluției către metaplazie esofagiană sunt: *refluxul gastroesofagian prelungit, hernia hiatală, tabagismul, obezitatea, vârsta >50 ani.*
2. Implementarea pe scară largă a metodelor de endoscopie evansată a permis realizarea cu succes a biopsierii țintite a mucoasei esofagiene, iar aceasta a avut un rol deosebit atât în stabilirea corectă a diagnosticului, cât și alegerea strategiei de tratament chirurgical.
3. Apariția modificărilor sub formă de esofag columnar metaplaziat reprezintă rezultatul evoluției îndelungate a refluxului gastro-esofagian și sunt apreciate prin examenul endoscopic și morfologic obligatoriu. Histotipajurile modificărilor mucoasei esofagiene sunt determinate de durata, caracterul și severitatea refluxului, iar glandele submucoase sunt substratul progenitor al modificărilor cu potențial displazic.
4. Forma *pattern*-ului foveolar și vascular, lungimea segmentului de metaplazie și gradul displaziei constituie factorii determinanți în aprecierea volumului și caracterului intervenției chirurgicale endoluminale.
5. Tratamentul multimodal, etapizarea intervențiilor chirurgicale, dar și supravegherea minuțioasă postoperatorie sunt pilonii de bază în ameliorare rezultatelor tratamentului pacienților cu metaplazie columnară de epiteliu al mucoasei esofagiene.
6. Rolul examenului imunohistochimic în aprecierea caracterului evoluției metaplaziei esofagiene este mai semnificativ pentru markerii imunohistochimici: p53 și Ki 67 și având o specificitate bună și o sensibilitate înaltă (0,854 și respectiv 0,808 Curba ROC) pentru forma de displazie severă va direcționa managementul către o intervenție chirurgicală radicală.
7. Algoritmul de diagnostic și tratament elaborat și implementat în clinică a devenit o normă de conduită a pacienților cu metaplazie columnară de epiteliu al mucoasei esofagiene, având la bază tripiedul convențional clinic-endoscopic-morfologic ca obligativitate oportună permanentă.



## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru realizarea tratamentului multimodal al esofagului columnar metaplaziat este necesară conlucrarea interdisciplinară între gastroenterolog, endoscopist, histopatolog și chirurg cu implicarea metodelor moderne de diagnostic și tratament.
2. Aprecierea și diferențierea formelor cu potențial displazic precum: *pattern*-ul vilos/crestat și distorsiunile vasculare, la pacienții cu esofag columnar metaplaziat, sunt considerate zone cu risc sporit și vor fi supuse obligatoriu biopsierii țintite.
3. Caracterul și volumul intervenției chirurgicale endoluminale va fi determinat de forma histopatologică a metaplaziei și/displaziei, cât și de gradul de extindere a procesului în suprafața mucoasei esofagiene.
4. Esofagul columnar metaplaziat cu metaplazie gastrică și displazie de grad minor va fi tratat endoscopic prin ablație endoscopică cu argon plasmă, indiferent de programul chirurgiei antireflux, preferabilă fiind metoda hibrid cu *lifting* preablativ submucos și raclaj dublu al stratului supus ablației.
5. Esofagul columnar metaplaziat cu metaplazie gastrică și displazie de grad avansat, precum și neoplaziile precoce pe acest fon vor fi tratate în toate cazurile prin rezecție endoscopică de mucoasă esofagiană sau disecție endoscopică de mucoasă esofagiană (în funcție de dimensiunea leziunii) obligator asociată cu examen histologic al specimenului postrezecție.
6. Esofagul columnar metaplaziat cu metaplazie intestinală (esofagul Barrett) fără displazie, care nu este programat pentru intervenții chirurgicale antireflux, are 2 modalități echivalente pentru managementul endoscopic – (1) supraveghere cu biopsii metodice standardizate (protocol Seattle și/sau *target*-biopsii) și (2) ablație endoscopică cu argon-plasmă (la decizia medicului de comun acord cu pacientul) în orice variantă.
7. Esofagul Barrett cu displazie de grad minor necesită tratament prin ablație endoscopică a mucoasei Barrett, preferință acordându-se metodei hibrid cu *lifting* preablativ submucos și raclaj dublu al stratului supus ablației. Metodele de rezecție endoscopică pot fi folosite în varianta *en bloc* și în varianta *pe fragmente*, preferință având ME prin bandare și tehnica Duette multibandmucosectomie.
8. Esofagul Barrett cu displazie de grad avansat și neoplaziile precoce pe acest fundal necesită tratament endoscopic rezecțional (rezecție endoscopică de mucoasă *en bloc* sau disecție endoscopică de mucoasă, în funcție de dimensiunea leziunii) obligator asociată cu examen histologic al specimenului postrezecție.
9. În esofagul columnar metaplaziat cu segment lung, în care extinderea longitudinală este mai mare de 5 cm, iar cea circulară mai mare de 2/3 din circumferința lumenului esofagian, se cere prudență în vederea evitării riscului stenozelor cicatriciale postoperatorii. Intervențiile chirurgicale sunt recomandate de a fi etapizate în mai multe ședințe cu diferența în timp de 3-4 săptămâni, timp necesar pentru reepitelizarea țesutului ablat.
10. Pacienții care urmează a fi supuși tratamentului chirurgical antireflux, vor fi supuși examenului diagnostic funcțional complex: examenul manometric standard (HR) și pH-metria diurnă pentru o evaluare completă a bolii de reflux complicate în vederea selecției corecte a operației antireflux urmată la cel puțin 2 săptămâni de intervenția chirurgicală endoluminală.

## BIBLIOGRAFIE

1. Naini BV, Souza RF, Otze RD. Barrett's esophagus: a comprehensive and contemporary review for pathologists. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2016; 40(5): 45–66.
2. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011; 140(3): 1084–1091.
3. Fosa D. Esofagul columnar metaplaziat: actualitatea problemei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 3(55): 164-168.
4. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 8(3): 235–244.
5. Pavlov K, Meijer C, van den Berg A, Peters FT, Kruyt FA, Kleibeuker JH. Embryological signaling pathways in Barrett's metaplasia development and malignant transformation; mechanisms and therapeutic opportunities. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014; 92(1): 25–37.
6. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia?. *Diseases of the Esophagus*. 2007; 20(1): 36-42.
7. Ormsby AH, Kilgore SP, Goldblum JR, Richter JE, Rice TW, Gramlich TL. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Modern Pathology*. 2000; 13(6): 614-620.
8. Salemme M, Villanacci V, Cengia G, Cestari R, Missale G, Bassotti G. Intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: An essential factor to predict the risk of dysplasia and cancer development. *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48: 144–147.
9. Dunbar KB, Spechler SJ. Controversies in Barrett esophagus. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014; 89(7): 973-984.
10. Zaninotto G, Parente P, Salvador R, Farinati F, Tieppo C, Passuello N, Zanatta L, Fassan M, Cavallin F, Costantini M, et al. Long-term follow-up of Barrett's epithelium: medical versus antireflux surgical therapy. *Gastrointestinal Surgery*. 2012; 16: 7–14.
11. Benassai G, Mastroianni M, Quarto G, Galloro G, etc. Laparoscopic antireflux surgery: indications, preoperative evaluation, techniques, and outcomes. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53(67): 77-81.
12. Karagiannis-Voules DA, Biedermann P, Ekpo UF, et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *The Lancet*. 2014; 385: 117–171.
13. Old O, Moayyedi P, Love S, Roberts C, Hapeshi J, Foy C, Stokes C, Briggs A, Jankowski J, Barr H; BOSS Trial Team. Barrett's Oesophagus Surveillance versus endoscopy at need Study (BOSS): protocol and analysis plan for a multicentre randomized controlled trial. *Journal of Medical Screening*. 2015; 22: 158–164.
14. Naini BV, Chak A, Ali MA, Odze RD. Barrett's esophagus diagnostic criteria: endoscopy and histology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29: 77–96.
15. Dixon M.F. Gastrointestinal epithelial neoplasia. Vienna revisited. *MBJ Journal, Gut*. 2002; 51: 130-131.
16. Rugge M, Fassan M, Cavallin F, Zaninotto G. Re: Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103: 1049–1057.
17. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1825–1831.
18. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al: The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006; 131:1329-1329.
19. di Pietro M, Boerwinkel DF, Shariff MK, et al. The combination of autofluorescence endoscopy and molecular biomarkers is a novel diagnostic tool for dysplasia in Barrett's esophagus. *Gut* 2015; 64: 49–56
20. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *The New England Journal of Medicine*. 1976; 295: 476–480.
21. Varghese S, Lao-Sirieix P, Fitzgerald RC. Identification and clinical implementation of biomarkers for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2012; 142: 435–441.

**LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE**  
**la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la tema tezei de doctor în științe medicale.**

**LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE**

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI-Thomson și SCOPUS**

1. Ungureanu S., Sipitco N., Vidiborschii V., **Fosa D.** Electrical Stimulation as an Alternative Treatment in Gastroesophageal Reflux Disease - Clinical Study. *În Chirurgia*. 2019; 114(4); 451-460.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de tipul B**

1. Ungureanu S., Istrate V., **Fosa D.**, Sipitco N. Tratatamentul etapizat al bolii de reflux gastro-esofagian asociat cu esofag columnar metaplaziat. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei*. 2017; 2 (54): 180-184.
2. **Fosa D.** Esofagul columnar metaplaziat: actualitatea problemei. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Ediție specială aniversare la 200 de ani a IMSP SCR*. 2017; 5 (55): 164-168.
3. Ungureanu S., Șipitco N., Lepadatu C., **Fosa D.** Tratatamentul chirurgical al bolii de reflux gastroesofagian: studiu retrospectiv, pe serie de cazuri. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017; 11(1): 69-77.
4. **Fosa D.** Abordări inovative în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian complicate cu esofag columnar metaplaziat. *INTELLECTUS*. 2017; 2: 95-99.
5. **Fosa D.** Evoluția noțiunii de esofag Barrett. *Arta Medica*. 2018; 1(66): 35-38.
6. Ungureanu S., Istrate V., Șipitco N., **Fosa D.** Rezultatele tratamamentului chirurgical multimodal la pacienții cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană. *Arta Medica*. 2020; 3(76): 34-43.

- **Articole în culegeri științifice naționale:**

1. **Fosa D**, Ungureanu S, Gladun N., Șipitco N., Istrate V. Tendințele actuale în diagnosticul și tratamentul esofagului barrett. *Analele științifice ale USMF „N.Testemițanu”*. 2013; 4: 44-48.
2. Șipitco N., Ungureanu S., Lepadatu C., **Fosa D.**, Cetuleanu E. Hemoragie digestivă superioară din ulcer gastric liniar în herniile hiatale gigante: ulcer Cameron. *Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. 2017; 1: 310-313.

- **Articole în culegeri științifice internaționale:**
  1. **Fosa D.** Innovative approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease complicated with metaplasia of columnar esophagus. *Catalogul oficial al Salonului Cadet INOVA'19*. 2019; 1: 89-95.
- **Articole în lucrările conferințelor științifice internaționale:**
  - ✓ **desfășurate în Republica Moldova**
    1. Ungureanu S., Șontea V., Vidiborschi V., Lepadatu C., Șipitco N., **Fosa D.** Using of ISM radio bands for wireless charging of medical implants. *International Conference on Microelectronics and Computer Science, October 19-21, 2017, Chișinău*, 2017. p. 360-363.
    2. Șontea V., Ungureanu S., Șipitco N., **Fosa D.**, Vidiborschi V. Method for Performance Evaluation of Electrostimulation of the Lower Esophageal Sphincter. *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering Proceedings of ICNBME-2019, 18-19 septembrie, Chișinău*, 2019. p. 417-420. (**SCOPUS**).
    3. Ungureanu S., Șontea V., Vidiborschi, V. Șipitco, N., **Fosa D.** Rationale of output parameters for lower esophageal sphincter stimulator. *6 th International Conference "Telecommunications, Electronics and Informatics", 24-27 mai 2018, Chișinău*, 2018. p. 392-393.
    4. Vidiborschi V., Șontea V., Ungureanu S., Șipitco N., **Fosa D.** Low Power Constant Current Driver For Implantable Electrostimulator Of The Lower Esophageal Sphincter. *5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering Proceedings of ICNBME-2021, 3-5 noiembrie 2021, Chișinău*, 2021. p. 127-135. (**SCOPUS**).
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
  - I. Au fost obținute 3 brevete de invenție de scurtă durată:**
    1. Ungureanu S., **Fosa D.**, Gladun N. Metodă de tratament al herniei hiatale gigante. Brevet de invenție MD 1034. BOPI 05/2016, G2.2016.05.03.
    2. Ungureanu S., Gladun N., Șipitco N., Lepadatu C. **Fosa D.** Metodă de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior. Brevet de invenție MD 1082. BOPI 08/2017, G2.2016.10.12.
    3. Ungureanu S., Gladun N., **Fosa D.**, Toma A., Rusu S. Metodă de tratament al diverticulului esofagian. Brevet de invenție MD 1104. BOPI 03/2018, G2.2016.06.16.
  - II. Au fost înregistrate 15 cereri de inovație în baza cărora s-a acordat Certificat de inovator în conformitate cu art.16 al Legii nr.138-XV din 10.05.2001:**

1. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metoda de crurorafie combinată (anterioară și posterioară) laparoscopică în hernia hiatală. *Certificat de inovator nr. 5467*.
2. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metoda laparoscopică de crurorafie posterioară în „8” în herniile hiatale. *Certificat de inovator nr. 5470*.
3. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metoda laparoscopică de tratament a herniilor hiatale gigante cu plasă sintetică bifațată. *Certificat de inovator nr. 5468*.
4. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metoda laparoscopică de tratament a herniilor hiatale gigante cu sutură V-Lock. *Certificat de inovator nr. 5469*.
5. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metode sutură în „buclă dublă” a plilierilor diafragmali în herniile de dimensiuni mari a hiatusului esofagian. *Certificat de inovator nr. 5479*.
6. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metoda de sutură a hiatusului esofagian cu petec de proteză sintetică (polipropilen PTFE) *Certificat de inovator nr. 5480*.
7. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metoda de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior prin electrostimulare. *Certificat de inovator nr. 5483*.
8. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metoda de fixare a electrozilor introperator pentru stimulare asfincterului esofagian inferior. *Certificat de inovator nr. 5484*.
9. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metodă de tratament a refluxului gastroesofagian prin aplicarea fundoplicației cu hemivalvă anterioară la 270°. *Certificat de inovator nr. 5494*.
10. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metodă de „sutură complexă” în operația antireflux pentru BRGE. *Certificat de inovator nr. 5493*.
11. Sergiu Ungureanu, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**, Garaba Alecu. Metodă de esocardiomiectomie modificată (în unghi de 110°, deschis în stînga). *Certificat de inovator nr. 5501*.
12. Sergiu Ungureanu, Toma Alexandru, Rusu Sergiu, **Fosa Doina**, Covila Artiom. Metodă modificată de diverticulectomie esofagiană. *Certificat de inovator nr. 5514*.

13. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metodă de electrostimulare a SEI în perioada postoperatorie prin aplicarea impulsurilor cu frecvență înaltă. *Certificat de inovator nr. 5513*.
14. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel, **Fosa Doina**. Metodă de elecție în determinarea tacticii chirurgicale a refluxului gastro-esofagian. *Certificat de inovator nr. 5512*.
15. Sergiu Ungureanu, Gladun Nicolae, Fosa Doina, Sipitco Natalia, Lepadatu Cornel. Manometria esofagiană preoperatorie o metodă de elecție în determinarea tacticii chirurgicale a refluxului gastro-esofagian. *Certificat de inovator nr. 5511*.

### III. ACTE DE IMPLEMENTARE

Rezultatele studiului au fost implementate în procesul științifico-didactic: Catedra de chirurgie nr. 4, secția Chirurgie generală a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

1. **Metoda de crurorafie combinată (anterioară și posterioară) laparoscopică în hernia hiatală.** Ungureanu Sergiu, Gladun Nicolae, Șipitco Natalia, Lepadatu Cornel, Fosa Doina. *Act de implementare nr.13 din. 03.04.2015*.
  2. **Metoda laparoscopică de tratament a herniilor hiatale gigante cu plasă sintetică bifațată.** Ungureanu Sergiu, Gladun Nicolae, Șipitco Natalia, Lepadatu Cornel, Fosa Doina. *Act de implementare nr. 14 din. 03.04.2015*.
  3. **Metoda laparoscopică de tratament a herniilor hiatale gigante cu sutură V-Lock.** Ungureanu Sergiu, Gladun Nicolae, Șipitco Natalia, Lepadatu Cornel, Fosa Doina. *Act de implementare nr. 15 din. 03.04.2015*.
  4. **Metoda de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior prin electrostimulare.** Ungureanu Sergiu, Gladun Nicolae, Șipitco Natalia, Lepadatu Cornel, Fosa Doina. *Act de implementare nr.16 din. 03.04.2015*.
- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
    - ✓ **Internaționale**
      1. Ungureanu S., Gladun N., **Fosa D.**, Șipitco N., Lepadatu C., Istrate V. Corelarea endoscopic-morfologică în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană. *Reuniunea Națională de Chirurgie cu participare Internațională*, Iași, România, 6-8 octombrie 2016.
      2. Ungureanu S., Gladun N., **Fosa D.**, Istrate V., Șipitco N., Lepadatu C. Morphological and endoscopic correlation in columnar epithelium metaplasia of esophageal mucosa. *I-Û БУКОВИНСКИЙ ХИРУРГИЧНЫЙ ФОРУМ*, Чернівці, Украина, 28-29 вересня, 2017.

3. Șipitco N., Ungureanu S.; Gladun N., **Fosa D.** O abordare alternativă în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian. *Congresul Național al Chirurgilor cu participare Internațională*, Iași, România, 5-7 octombrie 2017.
4. Ungureanu S., Istrate V., **Fosa D.**, Șipitco N. Tratatamentul chirurgical miniinvaziv etapizat la pacienții cu esofag columnar metaplaziat. *Congresul Național al Chirurgilor cu participare Internațională*, Iași, România, 5-7 octombrie 2017.
5. Ungureanu S., Șipitco N., **Fosa D.** Ulcers Cameron complicated with superior digestive hemorrhage. *Ediția XIX-a Congresului Național de Chirurgie*, Sinaia, România, 6-8 iunie 2018.
6. Ungureanu S., Șipitco N., Istrate V., **Fosa D.** Principii de diagnostic și tratament al complicațiilor chirurgiei antireflux. *Conferința Națională de Chirurgie*, Craiova, România, 8-11 mai 2019.
7. Șipitco N., Ungureanu S., **Fosa D.** Tratatamentul chirurgical al herniilor hiatale voluminoase. *Conferința Națională de Chirurgie*, Craiova, Romania, 8-11 mai 2019.
8. **Fosa D.** Lucrare invitată. Innovative approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease complicated with metaplasia of columnar esophagus. *The International Student Innovation and Scientific Research Exhibition - "Cadet INOVA'19"*, Sibiu, România, 11-13 aprilie 2019.
9. Ungureanu S., Șipitco N., Vidiborschi V., **Fosa D.** АЛТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ. *II БУКОВИНСЬКИЙ ХИРУРГИЧНИЙ ФОРУМ*, Чернівці, Украина, 3-4 жовтня 2019.
10. **Fosa D.**, Lucrare invitată. *The International Student Innovation and Scientific Research Exhibition - "Cadet INOVA'19"*, Sibiu, România, 26-28 martie 2020.
11. S. Ungureanu, O. Coțu, L. Constantinov, **Fosa D.** Operațiile bariatrice și boala de reflux gastro-esofagian. *NOBEZ – Abordul Multidisciplinar în Prevenția și Managementul Obezității*, Iași, România, 26-28 aprilie 2018.

#### ✓ Naționale

1. **Fosa D.** Actualități în diagnosticul și tratamentul metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană. *Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemitanu”*, secția nr. 4 Probleme actuale în chirurgie, subsecția 1 (diplomă gr.I), Chișinău, 18-21 octombrie 2016.
2. **Fosa D.** Tratatamentul chirurgical multimodal al pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasa esofagiană. *Societatea de Chirurgie din Republica Moldova, întrunirea ordinară lunară a chirurgilor din Republica Moldova*, Chișinău, 30 noiembrie 2018.

3. Ungureanu S., Istrate V., Tîrbu V, Şipitco N., **Fosa D.** Diagnosticul contemporan al Esofagului Barrett. *Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiade” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M. Guțu” din Republica Moldova, Chișinău, 18-20 septembrie 2019.*
4. Ungureanu S., Istrate V., Şipitco N., Toma A., Rusu S., **Fosa D.** Tratamentul chirurgical al Esofagului Barrett complicat. *Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiade” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M. Guțu” din Republica Moldova, Chișinău, 18-20 septembrie 2019.*
5. Ungureanu s., Istrate V., Şipitco N., **Fosa D.** Rezultatele tratamentului chirurgical multimodat la pacienții cu metapazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană. *Congresul aniversar al 75-lea al USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 21-23 octombrie 2020.*

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **Internaționale:**

Saloanele Internationale ale Inovării și Cercetării Științifice:

- ProInvent 2017 Cluj, România,
- EuroInvent 2017 Iasi, România,
- Inventica 2017 Iasi, România,
- EuroInvent 2018 Iasi, România,
- CadetINOVA 2018 Sibiu, România,
- ISIF 2018, Istanbul, Turcia.



## ADNOTARE

**Fosa Doina „Tratamentul chirurgical multimodal al pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană”.** Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2022, care constă în introducere, 4 capitole, discuții și sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări, bibliografie din 225 titluri, 122 pagini conținut de bază, 28 tabele, 50 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 45 lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** esofag columnar metaplaziat, boala de reflux complicată, Esofag Barrett, metaplazia Barrett, adenocarcinom esofagian, tratament chirurgical endoluminal, tratament antireflux.

**Domeniul de studiu:** 321.13 – chirurgie.

**Scopul lucrării:** Optimizarea rezultatelor tratamentului pacienților cu metaplazie columnară de epiteliu al mucoasei esofagiene prin implementarea metodelor contemporane de diagnostic și tratament chirurgical multimodal miniminvaziv al pacienților.

**Obiectivele lucrării:** Aprecierea comparativă a valorii diagnostice a datelor clinico-paraclinice în stabilirea diagnosticului de metaplazie epitelială columnară a mucoasei esofagiene și analiza riscului de progresie neoplazică prin prisma examenului imunohistopatologic. Analiza comparativă a diferitor metode de tratament miniinvaziv (endoluminal și laparoscopic) cu elaborarea algoritmului complex de *screening*, diagnostic și tratament al pacienților.

**Noutatea și originalitatea științifică:** S-a apreciat prin comparație valoarea și acuratețea diagnostică a diferitor metode de diagnostic clinico-paraclinic, s-au stabilit indicațiile intervențiilor chirurgicale pentru diferite forme de metaplazie, precum și tipul necesar acestora pentru eradicarea substratului patologic. S-au analizat diferite metode de tratament chirurgical miniminvaziv și s-au apreciat rezultatele postoperatorii imediate și la distanță.

**Problema științifică soluționată:** S-a identificat algoritmul diagnostico-curativ al pacienților cu metaplazia mucoasei esofagiene și s-a optimizat tactica chirurgicală prin abordarea și implementarea tehnicilor operatorii miniminvazive (endoluminale și laparoscopice).

**Semnificația teoretică:** S-a analizat complex problema metaplaziei mucoasei esofagiene: etiopatogeneza, diagnostic, tratament, riscuri și complicații. S-au identificat posibilități noi de diagnostic (imagistic, funcțional și imunohistochimic) și tratament miniminvaziv.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** A fost revizuit conceptul tratamentului metaplaziei esofagiene și propus un algoritm nou diagnostico-curativ.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele științifice, principiile fundamentale și recomandările practice sunt utilizate în procesul didactic al Catedrei de chirurgie nr. 4 USMF „Nicolae Testemițanu”, secțiile de profil chirurgical al IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

## АННОТАЦИЯ

**Фоса Дойна «Мультимодальное хирургическое лечение пациентов со столбчатой эпителиальной метаплазией слизистой оболочки пищевода».** Докторская диссертация по медицинским наукам, Кишинев, 2021 г., состоящая из введения, 4 глав, обсуждения и синтеза полученных результатов, выводов, рекомендаций, библиографии из 225 наименований, 120 страниц основного содержания, 28 таблиц, 50 рисунков. Полученные результаты опубликованы в 39 научных работах.

**Ключевые слова:** метапластический столбчатый пищевод, осложненная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, антирефлюксная терапия.

**Область исследования:** 321.13 - хирургия.

**Цель работы:** Оптимизация результатов лечения пациентов со столбчатой эпителиальной метаплазией слизистой оболочки пищевода путем внедрения современных методов диагностики и малоинвазивного мультимодального хирургического лечения.

**Задачи работы:** Сравнительная оценка диагностической ценности клиничко-параклинических данных при установлении диагноза столбчатой эпителиальной метаплазии слизистой оболочки пищевода и анализ риска прогрессирования новообразования с помощью иммуногистопатологического исследования. Сравнительный анализ различных методов малоинвазивного лечения с разработкой комплексного алгоритма скрининга, диагностики и лечения этих пациентов.

**Научная новизна и оригинальность:** Диагностическая ценность и точность различных клиничко-параклинических методов диагностики оценены путем сравнения, установлены показания к хирургическим вмешательствам при разных формах метаплазии. Были проанализированы различные методы малоинвазивного хирургического лечения и были оценены ближайшие и отдаленные послеоперационные результаты.

**Решенная научная задача:** Определен лечебно-диагностический алгоритм пациентов с метаплазией слизистой оболочки пищевода и оптимизирована хирургическая тактика за счет подхода и внедрения малоинвазивных хирургических техник.

**Теоретическая значимость:** Проблема метаплазии слизистой оболочки пищевода была комплексно проанализирована: этиопатогенез, риски и осложнения.

**Практическое значение работы:** Была пересмотрена концепция лечения метаплазии пищевода и был предложен новый лечебно-диагностический алгоритм.

**Внедрение научных результатов:** Научные результаты, фундаментальные принципы и практические рекомендации используются в дидактическом процессе в Отделении Хирургии №4 ГУМФ им. Николае Тестемицану, в хирургических профильных отделениях ПМСУ Республиканской Клинической Больницы «Тимофей Мошняга».

## ANNOTATION

**Fosa Doina “Multimodal surgical treatment of patients with columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa”.** Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2021, consisting in Introduction, 4 chapters, discussions and synthesis of the obtained results, conclusions, recommendations, bibliography of 225 titles, 120 pages of basic content, 28 tables, 50 figures. The obtained results are published in 39 scientific works.

**Keywords:** metaplastic columnar esophagus, complicated reflux disease, Barrett's esophagus, Barrett's metaplasia, esophageal adenocarcinoma, endoluminal surgical treatment.

**Field of study:** 321.13 - surgery.

**Purpose of the work:** Optimizing the treatment results of patients with columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa by implementing contemporary methods of diagnosis and minimally invasive multimodal surgical treatment in patients with this pathology.

**Objectives of the work:** Comparative assessment of the diagnostic value of the clinical-paraclinical data in establishing the diagnosis of columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa and analysis of the neoplastic progression risk by the means of immunohistopathological examination. Comparative analysis of different methods of minimally invasive treatment (endoluminal and laparoscopic) with the development of the complex algorithm for screening, diagnosis and treatment of these patients.

**Scientific novelty and originality:** The diagnostic value and accuracy of different clinical-paraclinical diagnostic methods were assessed by comparison, the indications of the surgical interventions for different forms of metaplasia were established, as well as their type necessary for the eradication of the pathological substrate. Various methods of minimally invasive surgical treatment were analyzed and immediate and distant postoperative results were assessed.

**Scientific problem solved:** The diagnostic-curative algorithm of patients with esophageal mucosa metaplasia was identified and surgical tactics was optimized by approaching and implementing minimally invasive surgical techniques (endoluminal and laparoscopic).

**Theoretical significance:** The problem of esophageal mucosal metaplasia was complexly analyzed: etiopathogenesis, risks and complications. New diagnostic possibilities (imaging, functional and immunohistochemical) and minimally invasive treatment were identified.

**The applicative value of the work:** The concept of treatment of esophageal metaplasia was revised and a new diagnostic-curative algorithm was proposed.

**Implementation of the scientific results:** The scientific results, fundamental principles and practical recommendations are used in the didactic process in the Department of Surgery nr. 4 of the SUMP “Nicolae Testemitanu”, surgical profile departments of the PMSI Republican Clinical Hospital “Timofei Mosneaga”.

FOSA Doina

TRATAMENTUL CHIRURGICAL MULTIMODAL AL PACIENȚILOR CU METAPLAZIE  
EPITELIALĂ COLUMNARĂ DE MUCOASĂ ESOFAGIANĂ

321.13 – CHIRURGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: Hârtie ofset. Tipar digital. Coli de tipar.: 2.0	Formatul hârtiei A4 Tiraj 50 ex. Comanda nr.
--	--

Tipografia PRINT-CARO

Str.Columna, 170

Tel.: 022-85-33-86