

**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**

**Teză 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 nr. 4 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

<b>ADNOTARE</b> ( <i>în română, rusă și engleză</i> ).....	5
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	8
<b>LISTA TABELELOR</b> .....	12
<b>LISTA FIGURILOR</b> .....	12
<b>INTRODUCERE</b> .....	15
<b>1. EVOLUȚIA CONCEPTULUI DE METAPLAZIE EPITELIALĂ COLUMNARĂ DE MUCOASĂ ESOFAGIANĂ</b> .....	23
1.1 Istoricul metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană.....	23
1.2 Aspecte epidemiologice și clinice ale metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană.....	25
1.3 Factorii de risc ai esofagului columnar metaplaziat.....	28
1.4 Histiopatogeneza esofagului columnar metaplaziat.....	32
1.5 Screening-ul și supravegherea pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană.....	37
<b>2. MATERIAL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE</b> .....	44
2.1 Design-ul general al studiului și caracteristica clinică a bolnavilor .....	44
2.2 Examenle paraclinice generale.....	50
2.3 Endoscopia digestivă superioară.....	51
2.4 Examenul radiologic baritat.....	56
2.5 Examenul histopatomorfologic.....	57
2.6 Examenul imunohistochimic.....	60
2.7 Examinarea pH-metrică diurnă.....	61
2.8 Examenul motilității eso-gastrice.....	63
2.9 Metode matematico-statistice utilizate în studiu.....	65
<b>3. ABORDĂRI CLASICE ȘI MODERNE ÎN DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU METAPLAZIE EPITELIALĂ COLUMNARĂ DE MUCOASĂ ESOFAGIANĂ</b> .....	67
3.1 Aspecte clinice de evoluție a metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană.....	67
3.2 Endoscopia digestivă superioară în metaplazia epitelială columnară în esofagul distal.....	69
3.3 Diagnosticul dereglărilor de motilitate esofagiană și a secreției gastrice în metaplazia epitelială de mucoasă esofagiană.....	73

3.4 Diagnosticul histopatologic și imunohistochimic în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană .....	81
<b>4. MANAGEMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL ÎN METAPLAZIA EPITELIALĂ COLUMNARĂ DE MUCOASĂ ESOFAGIANĂ .....</b>	<b>92</b>
4.1 Tratatamentul chirurgical endoluminal al metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană.....	93
4.2 Tratatamentul chirurgical antireflux laparoscopic al metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană.....	101
4.3 Tratatamentul chirurgical deschis al metaplaziei epiteliale complicate.....	105
4.4 Rezultatele tratamentului chirurgical în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană.....	107
<b>CHINTESENȚA ȘI INTERPRETAREA REZULTATELOR OBTINUTE ÎN STUDIU.....</b>	<b>115</b>
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>	<b>143</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>146</b>
<b>ANEXE.....</b>	<b>162</b>
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI.....</b>	<b>200</b>
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....</b>	<b>206</b>
<b>CV-UL CANDIDATULUI.....</b>	<b>207</b>

## 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 226 titluri, 121 pagini conținut de bază, 23 tabele, 49 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:** Ameliorarea rezultatelor tratamentului multimodal al pacienților cu metaplazie columnară de epiteliu al mucoasei esofagiene prin implementarea noilor metode de diagnostic (endoscopic și histopatologic) și elaborarea unui algoritm optim de tratament medico-chirurgical.

**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 acestor pacienți.

**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, riscuri și complicații. S-au identificat posibilități noi de diagnostic (imagistic, funcțional și imunohistochemic) 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, 2022 г., состоящая из введения, 4 глав, обсуждения и синтеза полученных результатов, выводов, рекомендаций, библиографии из 226 наименований, 121 страниц основного содержания, 23 таблиц, 49 рисунков. Полученные результаты опубликованы в 45 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 клинико-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 клинико-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, 2022, consisting in Introduction, 4 chapters, discussions and synthesis of the obtained results, conclusions, recommendations, bibliography of 226 titles, 121 pages of basic content, 23 tables, 49 figures. The obtained results are published in 45 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”.

## LISTA ABREVIERILOR

AC	–	adenocarcinom
AINS	–	antiinflamatorii nesteroidiene
BEND	–	esofag Barrett nondisplazic
BRE	–	boala de reflux erozivă
BRNE	–	boala de reflux non-erozivă
COX 2	–	ciclooxigenaza 2
CDX1, CDX2	–	factori de transcripție, biomarkeri genetici
CAP	–	Coagulare cu Argon Plasmă
DCI	–	capacitatea contractilă distală a mușchiului esofagian
DC	–	decelerație contractilă
DCr	–	diafragma crurală
DEM	–	Disecția Endoscopică de Mucoasă
DGM	–	displazie de grad scăzut (minor)
DGA	–	displazie de grad înalt (avansat)
DL	–	latența distală a undelor peristaltice a mușchiului esofagian
ECG	–	electrocardiografia
ECM	–	esofag columnar metaplaziat
ECMP	–	electrocoagularea multipolară
EDS	–	endoscopia digestivă superioară
EB	–	esofag Barrett
EGFR	–	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> / receptor al factorului de creștere epidermal
EBSS	–	esofag Barrett segment scurt
EBSL	–	esofag Barrett segment lung
ECL	–	endoscopia confocală laser
EAF	–	endoscopia cu autofluorescență
H.pylori	–	Helicobacter Pylori
FRO	–	fracțiile libere de oxigen / radicali liberi
HER2	–	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> / Factorul Epidermal de creștere



GERD HRLQ	–	<i>Health Related Quality of Life Questionnaire/</i> Chestionar de autoevaluare a calității vieții pacienților cu boala de reflux
HOBX	–	panel genetic, <i>Homeobox Domain Transcription Factors</i>
HH	–	hernia hiatală
HDS	–	hemoragie digestive superioară
HRM	–	manometria de rezoluție înaltă
HRIM	–	manometria de rezoluție înaltă cu impedanță
JEG	–	joncțiunea eso-gastrică
JSC	–	joncțiunea scuamo-columnară
IMC	–	indicele masă-corporală
IPP	–	inhibitori ai pompei de protoni
IRP	–	presiunea de relaxare integrată a sfincterului esofagian inferior
LOX	–	pierderea heterozigotății bipolare, specifică telomerilor cromozomiali
LEDA	–	Laboratorul de Endoscopie Digestivă Avansată
MI	–	metaplazia intestinală
MG	–	metaplazia gastrică
ME	–	metaplazia esofagiană
MEE	–	mucosectomia endoscopică
MUC2	–	MUC2 (Mucin 2), genă codificatoare de proteină specifică
NF-kB	–	nuclear factor <i>kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> , factor nuclear specific, imunomodulator nuclear
NBI	–	<i>Narrow Band Imaging</i>
PR	–	rata proporțională / <i>OR-odd ratio</i>
PEET-CT	–	tomografia computerizată cu emisie de pozitroni
PIP	–	punctul de decelerație contractilă în examinarea manometrică
RGE	–	reflux gastro-esofagian
REM	–	Rezecția Ensocopică de Mucoasă
SIP	–	protocol de ingestie a capsulei endoscopice esofagiene
SS	–	segment scurt
SL	–	segment lung

SUS	–	segment ultrascort
SEI	–	sfincterul esofagian inferior
SES	–	sfincterul esofagian superior
TEAP	–	trombembolism de arteră pulmonară
TCO	–	tomografia computerizată cu coerență optică
TDP	–	terapia fotodinamică endoscopică

## LISTA TABELELOR

<b>Tabelul 1</b>	Raportul, pe vârste, a pacienților incluși în studiu.....	45
<b>Tabelul 2</b>	Analiza statistică a frecvenței semnelor clinice esofagiene a pacienților cu ECM în cele 2 loturi de pacienți.....	47
<b>Tabelul 3</b>	Analiza statistică a frecvenței simptomelor atipice la pacienții din cele 2 loturi.....	47
<b>Tabelul 4</b>	Frecvența patologiilor concomitente în ECM în lotul de cercetare.....	48
<b>Tabelul 5</b>	Clasificarea Los Angeles în leziunile mucoasei esofagiene.....	55
<b>Tabelul 6</b>	Formele de displazie conform clasificarea de la Viena.....	57
<b>Tabelul 7</b>	Exprimarea clinică a pirozisului la pacienții cu ECM în studiu.....	66
<b>Tabelul 8</b>	Repartiția pacienților în lotul de cercetare conform criteriile C&M Praga.....	69
<b>Tabelul 9</b>	Caracteristica ECM la pacienții din lotul de cercetare.....	69
<b>Tabelul 10</b>	Expresia endoscopică a <i>pattern</i> -ului foveolar a ECM, în cadrul studiului.....	71
<b>Tabelul 11</b>	Evoluția gradului de esofagită la pacienții din lotul de cercetare (preoperator și postoperator) și lotul de control.....	72
<b>Tabelul 12</b>	Evoluția motilității esofagiene și a competenței SEI în lotul de cercetare prin prisma manometriei de rezoluție înaltă.....	75
<b>Tabelul 13</b>	Studiul comparativ clinico-morfologic la pacienții cu BRGE cu/fără ECM.....	76
<b>Tabelul 14</b>	Rezultatele pentru diferiți parametri înregistrați în timpul testelor de manometrie între 2 grupuri: BRGE fără ECM și BRGE cu ECM.....	77
<b>Tabelul 15</b>	Analiza uni- și multivariată pentru diferiți parametri înregistrați în timpul testelor de pH-metrie între 2 grupuri: BRGE fără ECM și BRGE cu ECM.....	77
<b>Tabelul 16</b>	Rezultatele pH-metriei în lotul de cercetare conform Scorului DeMeester.....	79
<b>Tabelul 17</b>	Corelarea caracterului refluxului și a esofagietei de reflux în studiu.....	79
<b>Tabelul 18</b>	Examenul radiologic baritat la pacienții cu ECM în lotul de cercetare.....	80
<b>Tabelul 19</b>	Asocierea ECM cu displazia, în cadrul lotului de cercetare.....	84
<b>Tabelul 20</b>	Asocierea <i>pattern</i> -ului foveolar cu formele de ECM, în cadrul studiului.....	85
<b>Tabelul 21</b>	Repartizarea formelor de rezecții endoscopice, în cadrul studiului.....	99
<b>Tabelul 22</b>	Numărul de ablații endoscopice repetate în funcție de extinderea metaplaziei la pacienții din lotul de studiu.....	100
<b>Tabelul 23</b>	Complicațiile postoperatorii ale tratamentului endoluminal în studiu.....	108

## LISTA FIGURILOR

<b>Figura 1</b>	a) Norman Rupert Barrett, "The lower esofagus lined by columnar epithelium", rev. SURGERY, June 1957, London, Anglia.....	22
<b>Figura 2</b>	Modificările histopatologice ale ductului glandelor mucoasei esofagiene: A, B, C, D – stadii ale metaplaziei.....	33
<b>Figura 3</b>	Dinamica spitalizării pacienților cu patologia JEG.....	45
<b>Figura 4</b>	Frecvența manifestării semnelor clinice ale pacienților cu ECM în studiu.....	47
<b>Figura 5</b>	Examinarea endoscopică a ECM în regim: a) standard; b) expert (NBI).....	50
<b>Figura 6</b>	Examinarea ECM în (NBI).....	52
<b>Figura 7</b>	Criteriile C&M Praga.....	52
<b>Figura 8</b>	Examinarea în retroversie a JEG a, b, c : incompetența SEI, d,e postfundoplicație...	53
<b>Figura 9</b>	Clasificarea Guerllud. Aspect endoscopic: a) Tip I-Rotund, b) Tip II-Reticulat, c) Tip III – Vilos, d) Tip IV Crestat.....	53
<b>Figura 10</b>	Biopsia ECM: a,b) Protocolul Seattle în 4 cadrane; c) „target” biopsie.....	54
<b>Figura 11</b>	Aspect radiologic al ECM: 1) reticulare de mucoasă; 2, 3) asocierea HH.....	55
<b>Figura 12</b>	Examenul histopatologic al ECM: a. Microscop Leica ICC 50 E, FusionOptics™, b. colorația H&E, c. colorația Albastru Alcian.....	56
<b>Figura 13</b>	Tipurile histopatologice de metaplazie a mucoasei esofagiene: a. Epiteliu tip fundic, b. Epiteliu tip joncțional, c. Epiteliu tip intestinal.....	57
<b>Figura 14</b>	MI cu displazie asociată: a) DGM, b) DGA, c) Displazie foveolară.....	58
<b>Figura 15</b>	Diagnosticul imunohistochimic în ECM cu MI .....	60
<b>Figura 16</b>	a) pH-metru Orion II, MMS, Olanda; b) Examinarea pH-metrică a BRGE.....	61
<b>Figura 17</b>	a) Manometru de înaltă rezoluție Solar GI HRM MMS, Olanda; b) Rezultatele manometriei în BRGE.....	62
<b>Figura 18</b>	Criteriile C&M Praga pentru ECM în regim: a) standard; b) expert (NBI), pitpattern expert evaluare.....	68
<b>Figura 19</b>	Aspect endoscopic al ECM în regim NBI.....	70
<b>Figura 20</b>	Modele de motilitate esofagiană: a) peristaltism fragmentat, b) peristaltism ineficace, c) peristaltism absent.....	74
<b>Figura 21</b>	Rezultatele manometriei HRM în studiu: a) Incompetența SEI b) Incompetența SEI în asociere cu HH.....	75
<b>Figura 22</b>	Rezultatele examenului prin pH-metrie diurnă.	

	a) RGE patologic pe un SEI incompetent,	
	b) RGE patologic pe un SEI deteriorat.....	78
<b>Figura 23</b>	Aspect histopatologic al stromei ECM, dedublarea mucoasei.....	81
<b>Figura 24</b>	Tabloul microscopic - metaplazia joncțională.....	81
<b>Figura 25</b>	Tabloul microscopic - metaplazia fundică.....	82
<b>Figura 26</b>	Tabloul microscopic - metaplazia intestinală cu celule caliciforme. (colorația <i>Hematoxilin&amp;Eozină</i> ).....	82
<b>Figura 27</b>	Tabloul microscopic - metaplazia intestinală cu celule caliciforme. (colorația albastru alcian).....	83
<b>Figura 28</b>	Examinare paraclinică pacientul A. a) aspect endoscopic b) histologie H&E colorație, c) histologie albastru alcian.....	84
<b>Figura 29</b>	Rezultatele postoperatorii pacientul A. a) aspect introperator endoscopic, b, c) aspect endoscopic postoperator.....	84
<b>Figura 30</b>	Frecvența formelor de ECM complicat.....	85
<b>Figura 31</b>	Examinarea imunohistochimică ECM: a) CK 7, b) CK20, c) EMA.....	86
<b>Figura 32</b>	Markerul CD X2: a) MI, pgf. 20x0,25 b) MG, pgf. 10x0,25.....	86
<b>Figura 33</b>	Examinarea imunohistochimică a Ki 67: a) MI, pgf. 40x0,25 b) MG, pgf. 40x0,25.....	87
<b>Figura 34</b>	Examinarea ECM cu AC esofagian prin p53.....	87
<b>Figura 35</b>	Biomarkerul p53 în cadrul studiului: a) MG, pgf. 10x0,25 b) MI, pgf. 20x0,25.....	88
<b>Figura 36</b>	Markerul AMACR în cadrul studiului: a) MG, pgf. 20x0,25 b) MI, pgf. 20x0,25.....	88
<b>Figura 37</b>	Tehnici chirurgicale endoluminale: a) Electrocoagulare bipolară; b) Rezecția endoscopică de mucoasă; c, d) Ablajie prin Argon Plasma Coagulare.....	93
<b>Figura 38</b>	Tratamentul endoluminal al ECM prin procedura CAP: a) ECM cu MI, b) aspect intraoperator APC, c) reepitalizarea cu țesut neoscamos.....	97
<b>Figura 39</b>	Examinarea endoscopică și histologică pacientul T.A.....	98
<b>Figura 40</b>	Aspect intraoperator (endoluminal și laparoscopic) pacientul T. A.....	98
<b>Figura 41</b>	Fundoplastii totale 360°: a) Fundoplicatura Nissen, b, c) Fundoplicatura Nissen- Rossetti.....	101
<b>Figura 42</b>	Fundoplicatura posterioară parțială Toupet a)180°, b) 270°.....	102
<b>Figura 43</b>	Fundoplicatura parțială anterioară Dor la180°.....	102

<b>Figura 44</b>	Raportul intervențiilor chirurgicale antireflux în lotul de studiu.....	104
<b>Figura 45</b>	Tipul și raportul esofagoplastiilor efectuate în lotul de cercetare a ECM.....	106
<b>Figura 46</b>	Epiteliu neoscamos: a, b – aspect endoscopic, c – aspect histologic.....	109
<b>Figura 47</b>	Rezultatele postoperatorii ale examenelor de control postfundoplicație: a. endoscopic, b. radiologic, c. endoscopic, manevra "U-turn".....	110
<b>Figura 48</b>	Complicațiile post-esofagoplastii în lotul de cercetare.....	112
<b>Figura 49</b>	Examinarea pacientei Z: a) examinarea radiologică baritată a pacientei Z în perioada preoperatorie b, c) în perioada postoperatorie: a) macropreparat (1 – mucoasa metaplazică, 2 – ulcer Barrett, 3 – linia de demarcație), c) micropreparat.....	113

## INTRODUCERE

### **Actualitatea temei.**

Metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană, cunoscută în trecut după eponimul de esofag Barrett, actualmente constituie o problemă de interes major pentru practica și știința medicală în primul rând prin legătura sa evolutivă cu refluxul gastro-esofagian cronic, care, datorită incidenței înalte și în continuă creștere în țările Europei Occidentale, este considerat drept maladia sec. XXI. În al doilea rând, nu mai puțin important, în această ordine de idei este și potențialul de malignizare al metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană cu asocierea displaziei și dezvoltarea adenocarcinomului esofagian [1, p. 35].

Descrisă cu aproximativ 85 de ani în urmă, astăzi metaplazia columnară de epitelium al mucoasei esofagiene reprezintă o patologie cu potențial oncogen, în care refluarea acidă sau non-acidă într-o manieră repetitivă transformă epiteliul pluristratificat scuamos al mucoasei esofagiene în epitelium cilindric caracteristic stomacului și intestinului, epitelium care este mai rezistent agresiunii clorhidropeptice - avînd o dispoziție variabilă, circumferențială, prelungire în flacără a liniei Z, insule metaplazice sau combinații [2, 103, p. 39].

Examenul endoscopic demonstrează că aproximativ 40-50% dintre pacienții cu Boala de Reflux Gastro-Esofagian simptomatică asociază diferite grade de esofagită, iar 85% din aceștia au leziuni de tip metaplazie [3]. Importanța clinică a metaplaziei esofagiene 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 cancerului esofagian la pacienții cu metaplazie de tip columnar s-a estimat a fi de 30–40 de ori mai mare decît în rîndul populației generale [3, 4]. Creșterea incidenței adenocarcinomului de joncțiune eso-gastrică, 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 dobîndită a acestei afecțiuni, ulterior controversele s-au concentrat în jurul originii epiteliului cilindric” [3, p. 8] în joncțiunea eso-gastrică, precum și al aspectelor histopatologice ale acestuia.

O problemă care nu și-a găsit încă rezolvarea, în rîndul specialiștilor de profil, se referă la definiția și diagnosticul metaplaziei columnare a mucoasei esofagiene. Criteriile fundamentale pentru diagnosticul acesteia au evoluat de-a lungul timpului, și dacă inițial esofagul Barrett era considerat un eponim pentru sindromul ce caracterizează substituția epiteliului scuamos stratificat cu epitelium columnar, fiind diagnosticat dacă joncțiunea scuamo-columnară se afla la 3 cm deasupra joncțiunii eso-gastrice, prin examen endoscopic sau histopatologic, actualmente, la capitolul definiție, din considerente de vigență oncologică tot mai mult se subliniază necesitatea

de a considera mucoasă Barrett doar metaplazia de tip specializat - intestinală [5-8], iar la capitolul diagnostic este absolut necesară crearea și implementarea metodelor și programelor de *screening* și supraveghere a pacienților cu metaplazie esofagiană.

În aspect practic, din punct de vedere chirurgical s-a înregistrat un răspuns favorabil al leziunilor metaplazice columnare (precum și în vederea profilaxiei adenocarcinomului esofagian) la „*tratatamentul chirurgical al refluxului, comparativ cu terapia antiacidă continuă, însă acest fapt rămîne încă un subiect de controversă [9-11]. Medicația antisecretorie pare să fie eficientă pentru abolirea simptomaticii de reflux gastro-esofagian, însă aplicată pe termen lung poate genera reacții adverse, o balanță terapeutică cost/eficiența negativă, și la fel este discutat potențialul de reversibilitate a epitelului metaplazic la condițiile anatomo-fiziologice normale/progresie neoplazică*” [7, p. 35].

Tratatamentul endoluminal în ultimii ani a revoluționat gestionarea metaplazie intestinale a esofagului și a neoplaziei asociate, trecînd de la esofagectomia radicală, care prezintă mortalitate și morbiditate foarte ridicată, la tehnici endoscopice care implică ablația și rezecția mucoasei metaplaziate și a adenocarcinomului esofagian timpuriu cu un profil de risc mult mai sigur. Tratatamentul endoluminal este indicat la pacienții cu metaplazie esofagiană și cu displazie și adenocarcinom esofagian *in situ*. Cercetările actuale se axează pe dezvoltarea de modele de predicție a riscurilor pentru identificarea pacienților cu metaplazie esofagiană care prezintă un risc crescut de progresie neoplazică, astfel încît să li se poată oferi un tratament endoluminal înainte de dezvoltarea neoplaziei. În ciuda ratelor excelente de eradicare, recurențele sunt frecvente și, prin urmare, supravegherea post-ablație este obligatorie.

Necesitatea efectuării studiului dat este determinată de acuitatea existentă a problemei metaplaziei esofagiene din cauza progresiei acestei patologii și dezvoltarea rapidă a complicațiilor și îndeosebi a cancerului de esofag, care are unul dintre cei mai mari indici de mortalitate în structura tuturor neoplasmelor maligne. Avînd în vedere faptul că metodele endoscopice de tratament al esofagului Barrett sunt mai puțin radicale, organomenajante și mai eficiente, este necesar să se efectueze în continuare o analiză aprofundată a oportunităților chirurgicale endoluminale contemporane, a tratamentului medicamentos antireflux de ultimă generație, a tratamentului și disponibilităților chirurgicale antireflux minim invazive și să se caute noi abordări terapeutice.

### **Scopul lucrării:**

Ameliorarea rezultatelor tratamentului multimodal al pacienților cu metaplazie columnară de epiteliu 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 epiteliu 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 epiteliu 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 epiteliu 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 epiteliu 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 Bolii de Reflux Gastro-Esofagian complicate cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană. Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc - Sample Size and Power" și a necesitat 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 metaplazia mucoasei esofagiene care au fost diagnosticați și tratați în clinica de chirurgie nr. 4 a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” în perioada anilor 2016-2019. Deasemenea studiul a inclus și un lot de pacienți care nu au urmat tratament multimodal, dar au administrat un tratament medicamentos/nu au urmat deloc terapie de suprimare a refluxului gastroesofagian și a cuprins 61 de pacienți. Formarea acestui lot a fost posibilă datorită unui număr mare de pacienți diagnosticați cu metaplazie esofagiană în perioada derulării proiectului, iar scopul principal a fost de a concentra și observa acești pacienți pentru perioade mai mari de timp. Acest lot deși nu a constituit în fond un lot „martor” *de facto* pentru a întruni cerințele unei baze pentru studiile caz-control, crearea

multimodal și a fost valoarea „martor” obiectivă pentru aprecierea indicelui de calitate a vieții la pacienții din lotul de cercetare. Pentru realizarea obiectivelor proiectului de cercetare au fost folosite metode clasice, tradiționale în examinarea clinico-paraclinică (analizele generale sumare de sânge și urină, biochimice, electrocardiograma, radioscopie cu BaSO<sub>4</sub> a esofagului, endoscopia digestivă superioară 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 mucoasei esofagiene metaplaziate. Tratamentul chirurgical al acestor pacienți a fost axat pe asocierea tehnicilor chirurgicale miniminvasive: endoluminal (rezețional sau ablativ al mucoasei metaplaziate) și laparoscopic antireflux. Tratamentul formelor de metaplazie a mucoasei esofagiene complicate (stenoze, displazie/neoplazie) au fost supuse tratamentului chirurgical clasic – esofagoplastii.

### **Inovația studierii problemei:**

Lucrarea reprezintă un studiu inedit în țara noastră: studiul incidenței și prevalenței metaplaziei esofagiene în sfera patologiei joncțiunii eso-gastrice, a particularităților clinico-paraclinice evolutive, analiza comparativă a metodelor de diagnostic și tratament chirurgical contemporan, precum și a rezultatelor acestora prin utilizarea unor procedee noi de diagnostic (imagistic, funcțional și imunomorfologic) și tratament chirurgical multimodal, etapizat: endoluminal și laparoscopic. Iar în consecință s-a elaborat un protocol de supraveghere clinico-endoscopic și un algoritm contemporan de conduită medico-chirurgicală a pacienților cu metaplazie columnară de epitelii al mucoasei esofagiene.

### **Importanța teoretică și practică:**

Lucrarea este o analiză de ansamblu a metaplaziei mucoasei esofagiene: s-au apreciat particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale pacienților cu metaplazie esofagiană și necesitatea corecției chirurgicale a acesteia. S-a apreciat prin comparație valoarea și acuratețea diagnostică a diferitor metode paraclinice în stabilirea diagnosticului de metaplazie, s-au stabilit indicațiile intervențiilor chirurgicale pentru diferite forme de metaplazie, precum și tipul necesar acestora 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 al metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană.

### **Aprobarea rezultatelor științifice:**

1. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, 18-21 octombrie, 2016.
2. Conferința Națională de Chirurgie, XVIII-a ediție, Iași, România, 4-7 octombrie, 2017.
3. Congresului Național de Chirurgie, Iași, România, 16-19 aprilie, 2017.
4. VI-я Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины», Баку, Azerbaidjan, 3-5 mai, 2017.
5. VIII-я ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО, Moscova, Russia, 16-19 martie, 2017.
6. XIII-a Ediție: Lecturi AGEPI, Chișinău, 19-20 aprilie, 2017.
7. I-й БУКОВИНСКИЙ ХИРУРГИЧНЫЙ ФОРУМ, Cernăuți, Ucraina, 28-29 septembrie, 2017.
8. Conferința Națională de Chirurgie, XXIX-a ediție, Sinaia, România, 6-9 iunie, 2018.
9. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 16-18 octombrie, 2018.
10. II-й БУКОВИНСКИЙ ХИРУРГИЧНЫЙ ФОРУМ, Cernăuți, Ucraina, 23-26 septembrie, 2018.
11. XIV-a Ediție: Lecturi AGEPI, Chișinău, 24-26 aprilie, 2018.
12. Forumul Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiade” din Republica Moldova, Chișinău, Republica Moldova, 30 noiembrie, 2018.
13. Conferința Națională de Chirurgie, XXX-a ediție, Craiova, România, 7-10 mai, 2019.
14. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 15-18 octombrie, 2019.
15. 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.
16. Conferința Națională de Chirurgie, XXXI-a ediție, Sinaia, România, 4-7 noiembrie, 2020.

### **Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul:**

Ședinței Comitetului de Etică a Școlii doctorale în domeniul Științe medicale: aviz favorabil nr. 73 din 17.06.2016.

Ședinței Catedrei de chirurgie nr. 4 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”: proces verbal nr. 3 din 02.03.2022.

### **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, lista tabelor și a figurilor, introducere, 4 capitole, discuții și sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografia, anexe, lista materialelor științifice privind valorificarea rezultatelor cercetării, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul candidatului.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și practică a lucrării, precum și aprobarea rezultatelor științifice.

**Capitolul 1. Evoluția conceptului de metaplazie epitelială columnară a mucoasei esofagiene** (revista literaturii) reprezintă analiza datelor recente de literatură internațională (sinteza fiind efectuată prin procesarea bazelor de date precum: *PubMed, Embase, WorldWideScience.org, DOAJ, SpringerLink, Academic Journal Database*) privind problema metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană. 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 în mucoasa 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 a metaplaziei esofagiene cu accent la cele 2 tipuri histologice ale esofagului columnar metaplaziat: metaplazia gastrică și metaplazia intestinală. 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 metaplazia mucoasei esofagiene.

**Capitolul 2 Materialul clinic și metodele de cercetare** prezintă *design*-ul proiectului de cercetare doctorală, criteriile de includere și excludere a cazurilor clinice, precum și metodele de cercetare (generale și speciale) aplicate în prezentul studiu. În prima parte sunt prezentate datele clinico-demografice generale ale bolnavilor din lotul de cercetare, iar cea mai mare parte cuprinde descrierea detaliată, argumentată a necesității metodologiei și algoritmului de examinare aplicate în proiectul de cercetare. O atenție deosebită în acest capitol a fost acordată importanței tehnicilor de diagnostic endoscopic: standard și formelor de endoscopie digestivă avansată, precum și tehnicilor de diagnostic funcțional a esofagului (manometria esofagiană de rezoluție înaltă și pH-metria esofagiană diurnă). Prin analiza critică a posibilităților, a criteriilor de diagnostic, precum și a parametrilor de lucru sunt abordate oportunitățile de diagnostic contemporan al metaplaziei mucoasei esofagiene. Diagnosticul histopatologic și imunohistochimic este detaliat și analizat conform standardelor internaționale bine cunoscute, dar și sub aspectul inovator al cercetărilor și posibilităților imunohistochimice din ultimii ani. Tot aici sunt definiți termenii utilizați în studiu și prezentate clasificările, chestionarele și criteriile de apreciere a rezultatului tratamentului chirurgical aplicat în lotul de cercetare. De asemenea acest compartiment vizează și metodele de analiză statistică a datelor folosite în studiu.

**Capitolul 3 Abordări clasice și moderne în diagnosticul pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană** este compartimentat în 4 subcapitole care consecutiv expuse creează algoritmul optim de diagnostic al pacienților cu metaplazia mucoasei esofagiene. Fiecare subcapitol expune statistic datele obținute în proiectul de cercetare și argumentează importanța metodei de diagnostic utilizate, prin analiza minuțioasă a ”punctelor forte” a examenului clinic sau paraclinic aplicat în studiu. În acest capitol s-a accentuat, demonstrat, importanța diagnosticului endoscopic avansat și a examenului histopatologic pentru aprecierea tacticii medico-terapeutice în diverse forme de metaplazie esofagiană, iar examenul imunohistochimic fiind efectuat în grupuri control (metaplazie intestinală/metaplazie gastrică/adenocarcinom esofagian) și-a dovedit utilitatea pentru diferențierea histo-tipajurilor metaplazice/inflamatorii, precum și pentru demonstrarea verigii etiopatogenetice evolutive metaplazico-displazice-carcinom *in situ* la pacienții cu Boala de Reflux Gastro-Esofagian complicată. Rezultatele examenului manometric și pH-metric prin crearea grupurilor de pacienți pentru comparabilitate statistică, prin analiză uni- și multivariată au demonstrat forme de dismotilități asociate metaplaziei esofagiene, iar aprecierea gradului de incompetență a sfincterului esofagian inferior a oferit criterii certe pentru necesitatea aplicării diferitor forme de tratament chirurgical antireflux pacienților cu reflux gastro-esofagian și metaplazia mucoasei esofagiene.

**Capitolul 4 Managementul medico-chirurgical în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană** abordează un algoritm inovator, o tactică de tratament chirurgical minim invaziv, asociat, al metaplaziei mucoasei esofagiene și anume: tehnicile rezectiv-ablative endoluminale urmate de tratamentul chirurgical laparoscopic antireflux. Structurat, sunt redată tipurile intervențiilor chirurgicale utilizate în proiectul de cercetare, precum și cele cunoscute pe plan internațional, sunt stabilite indicațiile și contraindicațiile acestor proceduri și analizate rezultatele acestor operații în lotul de cercetare. Sunt analizate tehnicile chirurgicale folosite în proiect, propuse variantele optime de realizare a lor. Luând în considerație prezența formelor complicate de metaplazie esofagiană în proiectul de cercetare (stenoze, hemoragii și asocierea displaziei avansate/neoplaziei) – sunt analizate și formele de tratament chirurgical clasic, deschis – prin esofagoplastii.

**Chintesența și interpretarea rezultatelor obținute în studiu** este compartimentul de generalizare, sinteză și analiză a rezultatelor proiectului de cercetare expuse prin comparare cu abordările medico-chirurgicale din domeniul de cercetare, prezente în literatura de specialitate recentă.

Ideile finale obținute de pe marginea proiectului de cercetare și importanța lor sunt prezentate în compartimentul **Concluzii și Recomandări Practice**.

Deasemenea, teza este suplimentată la compartimentul anexe cu materialul realizărilor științifico-practice tangente temei de cercetare și acumulate în perioada derulării proiectului de cercetare, precum și CV-ul candidatului: 3 Brevete de Invenție, 15 Propuneri de Raționalizare, 4 Acte de implementare a inovațiilor, 50 Diplome de Excelență și Mențiuni, 4 Titluri Onorifice (3 Naționale, 1 Internațional), Medalii în cadrul Expozițiilor de Invenție (Aur-11, Argint-1, Bronz-1).

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

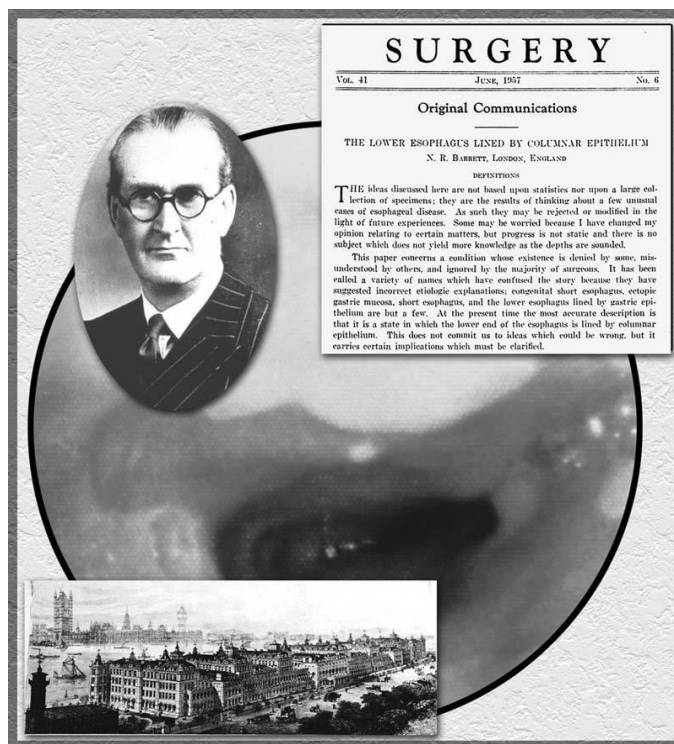
# 1. EVOLUȚIA CONCEPTULUI DE METAPLAZIE EPITELIALĂ COLUMNARĂ DE MUCOASĂ ESOFAGIANĂ

## 1.1 Istoricul metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană

Chiar dacă nu a descris primul această afecțiune, metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană sau esofagul columnar metaplaziat (ECM) poartă eponimul chirurgului australian, Norman Rupert Barrett. N. R. Barrett (figura 1, a), în cea mai mare parte a carierei sale a lucrat ca chirurg consultant la Spitalul Sf. Thomas din Londra, iar în rapoartele sale inițiale, a definit metaplazia esofagiană (ME) ca fiind o *”ulcerație cilindrică de segment tubular al stomacului ce ascensionează în cavitatea toracică fiind legat de un brahiesofag”* (figura 1, b) [5]. În 1951, el publică, bine documentată, o revistă a literaturii a acestei patologii, susținând că segmentul columnar este de fapt stomac situat anormal intratoracic cu un esofag scurt congenital, negând ipoteza metaplaziei mucoasei esofagiene [3].



a



b

Figura 1. a) Norman Rupert Barrett, b) *„The lower esophagus lined by columnar epithelium”*, revista SURGERY, June 1957, London, Anglia [5]

De facto, pentru prima dată ulcerul esofagian asociat metaplaziei esofagiene a fost descris de către Albert (în 1833), iar Wilder Tilestone, un patolog din Boston, este primul care în 1906, raportând 3 cazuri de ulcerații ale esofagului distal, a descris caracteristicile morfopatologice ale acestei entități, considerându-le drept mucoasă gastrică ectopică și a atras atenția asupra ulcerelor

peptice ale esofagului, susținând că ele simulează ulcerele gastrice cronice și că „prima cerință pentru formarea ulcerului peptic al esofagului este de fapt, o insuficiență a cardiei” [3, 12].

Philip Allison și Johnstone în 1953, au descris 7 cazuri de metaplazie esofagiană - esofag Barrett (EB) la pacienții cu esofagită de reflux, documentând pozițiile relative ale joncțiunii esogastrice (JEG) anatomice și a joncțiunii scuamo-columnare (JSC), confirmând existența epiteliului columnar dezvoltat pe mucoasa esofagiană. La acești pacienți, au fost observate glande mucoase sub epiteliul columnar cu mici insule de epitelii scuamos cheratinizat pluristratificat, normal, incluse în el. Deși acești autori susțineau că cele mai multe cazuri aveau origine congenitală, totuși ei au sugerat că aceasta poate reprezenta varianta de evoluție a leziunilor produse de refluxul gastroesofagian (RGE) [3, 13]. Anume acest fapt a făcut ca Normann Barrett să-și revadă conceptul asupra genezei leziunilor epiteliale proximal JEG, și astfel într-un raport publicat în 1957 (figura 1, b), argumentele lui Allison și Johnstone au fost în cele din urmă acceptate de către Barrett.

Celulele caliciforme, *goblet*, de tip intestinal din esofagul metaplazic au fost descrise pentru prima dată în 1951 de către Bosher și Taylor [14], iar în anul 1961, Hayard este cel care infirmă teoria congenitală a dezvoltării lor, susținând că EB are drept cauză RGE prelungit, iar pacienții cu acest diagnostic au un risc crescut pentru adenocarcinomul (AC) esofagian (Adler, 1963) [15]. În 1952, Morson și Belcher au raportat cazul unui pacient care a dezvoltat un AC în mucoasă esofagiană ce prezenta „*modificări atrofice cu tendință spre metaplazia de tip intestinal conținând multe celule caliciforme*” [16]. Confuziile etiopatogenetice au fost clarificate abia în 1976, când Paull și colab. au raportat un studiu sistematic de 11 pacienți cu EB, la care prin ghidare endoscopică și manometrică, au fost prelevate biopsii din mucoasa esofagiană deasupra sfîcterului esofagian inferior (SEI). La acei pacienți histopatologic s-au găsit trei tipuri de epitelii columnar care ascensiona în esofagul distal: 1) un epitelii joncțional (tip cardial) care conține celule secretoare de mucus; 2) un epitelii tip fundal gastric cu celule parietale; și 3) metaplazie de tip intestinal (MI), pe care autorii o numeau epitelii intestinal specializat, cu „*celule proeminente cu capsulă*”. Cele trei tipuri de celule epiteliale au fost prezente în zone diferite ale ECM, cu MI adiacentă epiteliului scuamos din segmentul proximal, urmată de epitelii de tip cardial și cu epitelii gastric de tip fundic în partea distală a esofagului [17].

Pentru ca pacienții să fie acceptați în studiile privind EB, la începutul anilor 1980, Skinner și colab. au ales distanța de 3 cm ca limită de ascensionare a metaplaziei în treimea distală a esofagului necesară pacienților ce urmează să fie înscriși în studiu. În consecință, endoscopiștii au omis adesea ECM limitat la câțiva centimetri distanță a esofagului distal, considerându-l o normă și au obținut eșantioane de biopsie pentru a confirma diagnosticul de EB numai atunci când metaplazia s-a extins pe o distanță > 3 cm deasupra JEG [18]. La sfîrșitul anilor 1980, s-a constatat



că AC esofagian a fost asociat cu EB de tip intestinal, Naef și Savary în 1975, semnalând importanța legăturii metaplazico-displazice a acestei mucoase în apariția a 12 AC la un lot de 140 pacienți cu EB documentat de a fi  $> 3$  cm [3]. Astfel, MI peste 3 cm a fost considerată pe scară largă ca fiind cel mai frecvent tip de EB asociat cu dezvoltarea cancerului. În 1994 însă această ipoteză a fost contestată, Spechler și colab. demonstrând că circa 18% dintre pacienții consecutivi în rândul populației generale care la endoscopie au prezentat ECM ce implică  $< 3$  cm din esofagul distal, au prezentat și MI. Pe lângă aceasta, tot ei, au arătat că simptomele și semnele endoscopice ale bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) au fost markeri fiabili pentru MI în esofagul distal [20, 21].

În timp, atât studiile histochemice, cât și cele genetice ale metaplaziei de tip gastric (MG) au evidențiat anomalii moleculare, similare cu cele din MI și care ar putea predispuce pacienții la carcinogeneză [22-27]. Astfel, studiile clinice au susținut conceptul că și MG are un potențial malign, iar analiza Asociației Britanice de Gastroenterologie asupra EB a recomandat ca acesta să fie definit ca fiind „starea ce predispuce la dezvoltarea cancerului în orice tip histologic al ECM” [28].

Astăzi, EB este un termen interpretat variabil și pe plan internațional nu are claritate totală în comunicarea clinică și științifică pe tema metaplaziei columnare potențial maligne [29-34]. „Definiția este în prezent atât confuză, cât și ambiguă și variază de la unii medici care fac acest diagnostic bazat doar pe aparițiile endoscopice în orice măsură” [1] a epiteliului cilindric, la cerința ca MI să fie dovedită histologic înainte de stabilirea acestui diagnostic [35-39]. Pe plan internațional s-au conturat două noțiuni conceptuale: noțiunea de esofag columnar metaplaziat – definește prezența metaplaziei columnare la nivelul esofagului distal și noțiunea de Esofag Barrett – definește prezența MI la acest nivel, confirmat histopatologic. Pe altă parte, „un consensus de la Montréal [40] a etichetat că noțiunea de EB trebuie utilizată atunci când orice tip de metaplazie esofagiană este confirmată histologic, iar ulterior, un sistem unic de clasificare endoscopică bazat pe consens” [1], cu aprecierea gradului de răspîndire a procesului metaplazic în suprafața mucoasei esofagiene pe două criterii: circumferințială și longitudinală (C&M) a fost validat de către experții endoscopiști din Praga [41]. Adoptarea sistemului standard de clasificare a favorizat diagnosticul ECM, precum și modul de a evalua eficacitatea tratamentului la pacienți individuali, și nu în ultimul rând clasificarea pacienților în studiile clinice [42-46].

## **1.2 Aspecte epidemiologice și clinice ale metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană**

De la începutul anilor '80 incidența AC esofagian, inclusiv cea determinată de modificările inițiate prin metaplazie, este într-o continuă creștere. Acest fapt este datorat atât creșterii incidenței

bolii, cât și progreselor tehnico-științifice în diagnosticul endoscopic și histopatologic al complicațiilor BRGE.

Și mai mult, este dificil de a determina incidența reală a ECM, deoarece multe persoane afectate sunt asimptomatice și astfel rămân nediagnosticate. Cele mai multe date despre incidența și prevalența ECM au fost obținute în rezultatul endoscopiei digestive superioare efectuate pentru diferite afecțiuni ale tubului digestiv.

Un studiu randomizat pe 1000 de persoane dintr-un grup de 21610, care au răspuns la un chestionar pentru BRGE și au făcut o endoscopie digestive superioară (EDS) a arătat o prevalența generală de 1,6%, 2,3% la pacienții cu simptome pentru BRGE și 1,2% în populația asimptomatică [47].

ECM este mai frecvent depistată în țările dezvoltate, cu o incidență de aproximativ 2% în rândul populației generale [48-50]. Acest lucru cel mai probabil se datorează incidenței mai mari a BRGE în aceste țări și totodată acesta fiind factorul de cauzalitate cel mai important pentru dezvoltarea ME. Studiile afirmă că: „*RGE este prezent, cel puțin intermitent, la peste 25% din populație [51-53]. La examenul endoscopic jumătate din ei vor manifesta semne de esofagită în divers grad, precum și manifestări ale ECM în pînă la 8% din cazuri. Astfel, probabil cca 0,5-1% din persoanele examinate să fie afectate de ME, cu/fără manifestări clinice [54-56]*” [3, pp. 64-66]. Deși supravegherea endoscopică a pacienților cu metaplazie de mucoasă esofagiană a fost pusă pe scară largă, cost-eficiența sa este discutabilă, dat fiind faptul interpretării diferite a noțiunii de EB. Riscul scăzut de AC esofagian anual raportat în studiile populaționale, eșecul de a identifica majoritatea pacienților cu risc de progresie a ECM, lipsa aderării la protocoalele de supraveghere și de biopsie internaționale, precum și riscul semnificativ de clasificare greșită a displaziei, toate, tind să submineze eficacitatea supravegherii, în special, a programelor de supraveghere endoscopică acolo unde acestea există. Creșterea continuă a incidenței ECM și creșterea consecutivă a populației pentru supraveghere, împreună cu disconfortul asociat și costurile supravegherii endoscopice, necesită tehnici îmbunătățite pentru a determina cu exactitate riscul individual de dezvoltare a AC esofagian [57-62]. Mai multe date statistice confirmă că pînă la 6% din pacienții cu ECM la primul examen endoscopic prezintă AC în specișmenele de biopsie [63-65]. Sikkema M, De Jonge PJ și colab. afirmă că incidența ECM la endoscopia diagnostică crește independent de creșterea numărului de endoscopii efectuate, sugerînd o creștere reală a incidenței, mai degrabă decît o rată de detecție mai mare [4]. Alte cercetări epidemiologice au scos în evidență o prevalență a ECM în populația generală neselectată între 1%-2% în studiile europene (italiană 1,3%, n=1033 și suedeză 1,6%, n=1000) și de 5,6% în studiile euroasiatice [66-71]. Per ansamblu, s-ar părea că nu sunt cifre mari, însă frecvența dezvoltării AC esofagian este direct proporțională cu gradul displaziei asociate, astfel încît pacienții cu ECM care asociază o displazie avansată au

un risc de dezvoltare a cancerului de joncțiune pînă la 60% anual [58, 64, 65]. Incidența AC esofagian este extrem de variabilă, în funcție de regiunea geografică, cu o "zonă a centurii cancerului esofagian" ca fiind cea mai mare zonă de risc pentru dezvoltarea AC esofagian și care se întinde din nordul Iranului prin republicile din Asia Centrală în nordul și centrul Chinei [3, 22, 64]. În acest areal, 60% din cazuri sunt carcinoame cu celule scuamoase. Au fost propuse câteva ipoteze privind creșterea incidenței ECM și, în consecință, a AC esofagian. Prima ipoteză este că prevalența mai mică a infecției *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), în special tulpina *cagA+* este asociată invers proporțional cu ECM [72]. Iar o a doua ipoteză este creșterea factorilor de risc cunoscuți: excesul de greutate și alimentația condimentată, fumatul și nitrații [73-79].

În SUA, incidența ECM la bărbații asimptomatici, cu vîrsta peste 50 ani este de 15%, iar în Japonia – de 25,7% [3]. Chiar dacă există programe de supraveghere endoscopică a metaplaziei esofagiene, AC esofagian incipient reprezintă pînă la 20% din AC dezvoltate pe fundal de ECM. Studiile constată că rata de supraviețuire a pacienților cu AC esofagian s-a mărit în ultimii ani, însă mortalitatea prin această patologie încă depășește 10% în primii 5 ani de la momentul diagnosticului, în majoritatea țărilor vestice [4, 8, 55, 56, 58, 80].

Considerăm că în cazul ECM există mulți factori de eroare pentru estimarea incidenței reale a acesteia: "*absența simptomatologiei de reflux; lipsa unui protocol unic de investigație și supraveghere; experiența variată a endoscopiștilor și a anatomopatologilor*" [3, p. 65]. Iar endoscopia ca metodă de diagnostic prin programele de supraveghere reprezintă totuși un examen invaziv și relativ costisitor, cu riscuri și chiar complicații posibile. De asemenea, atît în populația generală, cît și pentru pacienții cu BRGE, nu există studii de amploare asupra incidenței ECM, în parte, datele fiind eronate de divergența în tactica de diagnostic a ECM. Astfel, datele ECM în aspect epidemiologic sunt relative.

Prevalența ECM se bazează într-adevăr pe studii efectuate în rîndul pacienților care au fost supuși examenului endoscopic prin diverse programe de *screening* și care utilizează criterii standard pentru încadrarea acestora în entitatea ECM, dar și aceste date sunt dependente de forma de interpretare a definițiilor acestei entități. În timp ce majoritatea studiilor „*au scos în evidență prevalența sporită a esofagului Barrett cu segment scurt (EBSS), între 4,2 și 10%, în comparație cu esofagului Barrett cu segment lung (EBSL)*” [3, p.66] în rîndul populației generale [70, 76, 81, 82], prevalența a fost mai mare a EBSL la pacienții examinați endoscopic pentru diverse afecțiuni ale tubului digestiv (între 14,95 și 17,7%). Studiile efectuate în rîndul pacienților cu semne ale BRGE – în concluzie au o prevalență mai mare a ECM. În Anglia, „*s-a studiat prevalența EB la pacienții internați în 2 spitale. La un spital, a fost constatată o prevalență de 54,7 cazuri la 100 000 de pacienți, iar la al doilea – de 25,4*” [3, p. 66] cazuri la 100 000 [6]. Neconcordanța rezultatelor obținute a fost determinată de interpretarea diferită a noțiunii de EB de

către cele două unități medicale: o unitate a utilizat drept criteriu de includere în cercetare doar pacienții care aveau un segment de metaplazie mai mare de 4 cm, iar alta a inclus pacienți cu segmente de metaplazie esofagiană de orice lungime.

Într-un alt studiu, „Cameron și colab. au studiat parametrii epidemiologici ai ECM, utilizând datele privind 51311 pacienți, care au fost supuși EDS pe o perioadă de 14 ani (1976 – 1989). În urma acestui studiu multicentric, s-au trasat următoarele concluzii: 377 de pacienți au fost depistați cu EB (0,7-1%); prevalența EB crește cu vârsta și atinge un platou în decada 6; ½ din prevalența maximă este atinsă în jurul vârstei de 53 ani, care este și vârsta medie estimată pentru apariția acestei boli; lungimea medie a segmentului de metaplazie crește cu vârsta și depinde de persistența sau remiterea refluxului și a leziunilor de esofagită” [3, p. 66]; în lotul de studiu, 53 de ani a fost vârsta medie, la care a fost depistat ECM, fără asociere cu AC, și 64 de ani vârsta medie asociată cu AC [83]. Astfel, constatăm că: EB se dezvoltă relativ lent pe întreaga lungime, însă ulterior evoluează în timp cu modificări displazice relativ mai rapid.

### 1. 3 Factorii de risc ai esofagului columnar metaplaziat

ECM apare ca urmare a agresiunii cronice a RGE asupra mucoasei. În mod semnificativ, mai frecvent în lumea occidentală, factorii de risc includ: *RGE prelungit, hernia hiatală (HH), sexul masculin, vârsta înaintată, rasa albă, obezitatea, sindromul metabolic, agregarea genetică familială și tabagismul*; însă veriga etiopatogenetică definitorie a bolii o reprezintă incompetența SEI. De facto, aceasta, menținând RGE, favorizează evoluția modificărilor metaplazice spre displazie, modificări, care odată apărute constituie procese ireversibile. Ca factori protectivi pentru ECM, în unele studii este sugerată asocierea inversă dintre EB și infecția *H.pylori*, consumul de vin roșu și rasa neagră [84-86].

Factorul de risc determinant, unanim acceptat, pentru dezvoltarea ECM este RGE, iar în apariția sa sunt implicate deficiențe ale *clearance*-ului esofagian, incompetența SEI, precum și natura mixtă a refluxului. Modificările inflamatorii în mucoasa esofagiană sunt determinate de dezechilibrul în balanța factorilor de agresiune și a celor de protecție locală, analogic balanței lui Shay în etiopatogeneza bolii ulceroase. În esofagita peptică de reflux acțiunea inflamatorie este datorată acidului clorhidropeptic și pepsinei, în esofagita de reflux alcalină – acizilor biliari și lizolecitinelor, iar în esofagita de reflux mixtă acțiunea este determinată de sinergismul tuturor acestor factori.

În 1970, „Bremner a fost cel care printr-un studiu experimental a demonstrat că excizia mucoasei esofagiene distale în prezența unei HH urmată de un RGE și hiperaciditate histamin-indusă determină apariția metaplaziei de mucoasă esofagiană, iar excizia mucoasei esofagiene pe o JEG funcțional neafectată conduce la reepitelizare scuamoasă” [3, p. 50]. Deci, prezența RGE

și a HH constituie o probă indirectă de relație cauză-efect pentru apariția ECM. Severitatea leziunii depinde de caracterul refluxului și durata expunerii. Dent în 1991 a rezumat rolul RGE, subliniind doi factori: expunerea intensă a esofagului la conținutul gastric și natura agresivă, neobișnuită a refluxului. Riscul de apariție a metaplaziei crește de 3 ori la pacienții cu simptome ce au o vechime de 1-5 ani și de 6,4 ori la pacienții cu o simptomatologie mai veche de 10 ani, față de pacienții cu simptome ale BRGE de pînă la un an [87, 88]. Ca factor de risc pentru dezvoltarea ECM, HH este recunoscută, iar lungimea segmentului de metaplazie este mai mare la pacienții cu defectele hiatale mai mari. Pînă la 90% dintre pacienții cu ECM au asociată o HH de diverse tipuri, aceasta din urmă este responsabilă, împreună cu ceilalți factori, pentru RGE [89-91].

La unii pacienți cu ECM, complicat cu ulcere și stricturi, conținutul refluxatului a evidențiat cantități mari de acizi biliari [85, 87]. Deși „*alte studii nu susțin rolul refluxului alcalin în apariția esofagitei peptice și consideră că agresivitatea crescută a materialului refluat este datorată conținutului acid gastric, prezența cantităților crescute de conținut duodenal și mai ales a acizilor biliari*” [3, p. 51] poate favoriza evoluția metaplazică a epiteliului cu o simptomatologie mult mai redusă decît în cazul refluxului exclusiv gastric. În etiopatogenia ECM un rol important este jucat atît de RGE, cît și de refluxul biliar sau mai corect – refluxul mixt [92-94]. Riscul de MI la pacienții cu RGE acid este între 2 și 11%, comparativ cu 1-6% la pacienții cu reflux mixt [95]. Conform datelor pH-metrice, pacienți cu BRGE și ECM comparativ cu pacienții cu BRGE, dar fără metaplazie, calitativ sunt mai mult expuși la refluxul acid și bilirubină, iar evoluția spre displazie este strâns legată atît de vechimea simptomelor BRGE, cît și de caracterul acestuia. Această agresiune a acizilor biliari este în curs de cercetare. Din cei 3 acizi biliari, acidul colic, acidul chenodezoxicolic și acidul dezoxicolic, cel din urmă se pare că e cel care e implicat în agresiunea asupra mucoasei esofagiene [92]. Studii *in vivo* și *in vitro*, au arătat că acizii biliari sunt responsabili pentru creșterea fracțiilor reactive de oxigen (FRO) care determină leziuni ale ADN-ului oxidativ și activează cascada NF-kB pentru moartea celulară [94]. Impactul oxidativ al leziunii ADN este mai sever în cazul acizilor biliari deoarece apare și o scădere a expresiei monoxidului de sodiu (MnSOD), care este un inactivator al FRO [95]. Injuria produsă de acizii biliari poate fi ameliorată cu ajutorul N-acetilcisteinei care ameliorează leziunea produsă de FRO. Deasemenea, acizii biliari produc leziuni celulare mediate prin intermediul citokinelor și stimulează expresia genelor COX2, BMP4 și MUC2 pentru proliferarea metaplaziei intestinale [96].

Distribuția demografică a ECM variază ca gen, rasă și vîrstă. Prevalența estimată pentru bărbații albi non-hispanici, în vîrstă, este de 8-25%. Un studiu endoscopic efectuat în Statele Unite ale Americii pentru prevalența EB a găsit MI într-un procent de 6,1 la albi non-hispanici, față de 1,7% la hispanici sau 1,6% la negri; prin urmare, și diferențele în riscul pentru cancer legat de rasă/etnie derivă din acest risc [97]. Un studiu observațional într-o comunitate largă pe 4205

pacienți urmăriți timp de 9 ani, incidența anuală cea mai mare pentru EB a fost la bărbații albi non-hispanici (39/100.000 pacienți pe an), mai mare fiind la bărbați față de femei (31 față de 17/100.000 pacienți pe an). Vârsta medie de diagnostic a fost în jur de 50-55 ani cu un vîrf în decada 61-70 ani [98]. ECM predomină la bărbați într-o proporție de 2:1 pentru rasa caucaziană [51]. Într-o meta-analiză efectuată pentru pacienți cu ECM, incidența medie a AC esofagian la bărbați a fost dublă față de femei (10,2/1000 de persoane pe an față de 4,5/1000 de persoane pe an) [60]. Multe cazuri de ECM rămîn totuși nedepistate în populația generală, făcînd ca prevalența în studiile făcute după autopsie să fie mai mare decît în studiile clinice [99, 100].

Riscul indus de nitrați este o altă teorie care a apărut recent în patogeneză ECM. O dietă bogată în nitrați, favorizează apariția ECM. Nitrații se găsesc în abundență în saliva umană și sunt prezenți în concentrație ridicată la nivelul JEG [101]. La contactul cu acidul, nitrații sunt transformați în nitriți și astfel devin și mai carcinogeni. Datorită industrializării agriculturii comerciale, utilizarea pe scară largă a îngrășămintelor pe bază de nitrați se reflectă și o creștere a incidenței AC esofagian [102]. În plus, cercetătorii au arătat o creștere a expresiei receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) în celulele esofagiene tratate cu nitrați *in vitro* [101].

Obezitatea este implicată ca factor de risc pentru ECM și AC esofagian, independent de BRGE [103-106]. Thrift și colab. descriu un rol posibil pentru nivelele ridicate de citokine pro-inflamatorii circulante și leptină în mecanismul de progresie metaplastică [107]. Obezitatea a fost recunoscută ca factor cu risc de a dezvolta ECM și favorizantă complicațiilor acestuia, însă există o dezbateră continuă cu privire la faptul dacă contribuția obezității la ECM provine din adipozitatea viscerală sau din creșterea generală a indicelui de masă corporală (IMC). IL6 și IL8, citokinele eliberate de adipocite s-au dovedit a fi importante în procesul de *intestinalizare* a leziunilor metaplastice [108]. Un studiu realizat pe 309 de pacienți a constatat că sindromul metabolic a fost asociat cu o creștere de 2 ori mai mare a riscului de dezvoltare a ECM, independent de prezența simptomelor de RGE. Această asociere este independentă de fumat, consumul de alcool și de creșterea a IMC [104]. Într-un studiu populațional, s-a observat că aportul de omega 3, fibre și carne este invers asociat cu riscul de ECM. Astfel, s-a emis teoria că un model dietetic bogat în alimente complete, inclusiv de origine animală este invers asociat cu riscul de ECM, pe cînd o dietă cu alimente procesate sau de tip *fast-food* este direct asociată [49, 74, 76]. Mecanismul propus pentru efectul fibrelor în ECM și AC esofagian este bazat pe diminuarea RGE și pe prezența acidului fitic din alimentele bogate în fibre care scade proliferarea celulară favorizînd apoptoza și inhibînd astfel proliferarea celulelor carcinomatoase [49].

El-Serag și colab., într-un studiu caz-control cu majoritatea pacienților de rasă albă, au raportat o creștere a riscului pentru ECM asociat cu IMC și țesutul adipos visceral. Acest risc persistă chiar și după corectarea IMC dacă persistă o cantitate mare de țesut adipos visceral, dar

riscul dispare cînd țesutul adipos visceral scade, deși IMC se menține crescut [114]. Prin urmare, rolul obezității ca factor de risc în apariția ECM este în principal mediat prin obezitatea abdominală viscerală. Tiparul distribuției grăsimii în obezitate poate explica în parte și asocierea dintre ECM și rasa albă sau sexul masculin [109-116].

Dezvoltarea ECM are o asociere inversă cu consumul moderat de alcool, în special consumul de vin roșu (mai puțin de un pahar de băutură pe zi) [49, 78, 79]. Alcoolul, în cantități moderate, pare să se contrapună dezvoltării ECM și există chiar și unele studii care au determinat un rol protector al consumului moderat de vin (< 40 g/săptămână) în dezvoltarea ECM și a AC esofagian [49].

Pe de altă parte, tabagismul este asociat cu un risc crescut atât pentru ECM, cât și pentru AC esofagian. Deși unele studii individuale arată că fumatul nu este un factor de risc important pentru ECM, EB și AC esofagian, o meta-analiză a 5 studii a demonstrat că fumatul în antecedente este un factor de risc pentru ECM, atât pentru cei cu BRGE, cât și în populația generală, iar acest risc crește odată cu numărul de pachete de țigări pe an [78, 117]. În general, tabagismul a scăzut în ultimii ani (determinat preponderent de tendințele modului sănătos de viață), în contrast totuși cu creșterea drastică a incidenței AC esofagian, ceea ce a dus la concluzia că doar fumatul în sine este responsabil doar pentru un mic procent din cazuri de ECM și a complicațiilor acestuia, avînd probabil și o lungă perioadă de latență a riscului [79].

Relația dintre ECM și infecția cu *H.pylori* este controversată, chiar dacă rolul bacterian în carcinogeneza gastrică este bine cunoscut. Majoritatea studiilor au găsit un rol protector al bacteriei în dezvoltarea ECM, probabil datorită secreției gastrice reduse pe care o determină [72]. Chiar și subtipul CagA+ mai virulent de *H.pylori* pare a fi asociat invers cu ECM și AC esofagian.

Nu sunt studii concludente în ce privește asocierea între ECM și aspirină sau antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS). Unele studii au arătat o scădere a riscului la pacienții care au folosit aspirină, altele în schimb nu au găsit nici o asociere între administrarea AINS și ECM, supozînd că efectul protector al AINS în neoplazie poate fi extins și în cazul apariției ECM [77, 118]. Scăderea riscului de apariție a ECM prin consumul de aspirină a fost dovedit într-o meta-analiză a unor studii care au cercetat riscul de progresie la AC și care au arătat un risc scăzut de progresie a ECM către displazia de grad înalt, avansat (DGA) sau neoplazie la pacienții care au utilizat aspirina [119]. Mecanismul probabil prin care se modifică răspunsul metaplastic la inflamație include inhibiția producției de prostaglandine.

În ceea ce privește predispoziția genetică, unii pacienți cu ECM prezintă o agregare familială demonstrată prin modificări genetice independente de fumat sau indicele de masă corporală în cadrul aceleiași familii [120].

Progresia de la ECM la AC esofagian a fost documentată pentru prima dată în anii 1970, oferind obiective pentru *screening*-ul, monitorizarea și gestionarea neoplaziei precoce [28]. Incidența AC esofagian în EB la examenul endoscopic și respectiv histopatologic a fost estimată la aproximativ 0,5-1% pe an în general [65, 88] și 2,92% în grupul pacienților cu displazie scăzută, minoră (DGM). Deși o meta-analiză în studiile de cohortă din 2016 pe bază de populație mare a arătat o tendință de scădere a incidenței AC în timp (0,22%, 0,43% și, respectiv, 0,12% pe an), s-a observat că incidența AC esofagian pe fon de ECM crește odată cu vârsta înaintată [121]. În prezent, există mai mulți factori de risc descriși ca predictorii posibili ai progresiei. Britton și colab. au publicat o analiză în 2018, rezumând dovezile actuale privind factorii de risc pentru progresie în felul următor: *„S-a încercat crearea unei posibile stratificări a riscului pentru a optimiza gestionarea pacienților cu EB și pentru a o face mai rentabilă. Un scor de progresie pentru EB ar putea conține un grup de factori clinici și un panou de biomarkeri. În literatură există anumiți factori sugerați ca fiind factori de risc importanți. Din panoul clinic fac parte: prezența/absența BRGE, vârsta, sexul masculin și lungimea segmentului metaplazic (odată cu creșterea segmentului afectat, crește și riscul progresiei neoplazice). Biomarkerii incluși sunt aneuploidia/polizomia, pierderea heterozygotității (LOH) a p53 și p16”* [122]. Acest scor posibil, cu siguranță are nevoie de validare într-un studiu prospectiv al unei cohorte mari de pacienți, înainte ca acesta să poată fi utilizat în practica clinică. Validat, acesta ar putea determina care pacienți prezintă un risc mai mare de a dezvolta un AC esofagian și, prin urmare, ar beneficia cel mai mult de includerea într-un program de supraveghere intensivă.

Riscul pentru orice pacient, individual, va depinde de o serie de factori, unii dintre care pot fi modificabili, alții fiind constanți [123, 124]. Originea etnică caucaziană [125], sexul masculin [29, 30, 126], vârsta înaintată la diagnostic [71, 91, 100, 127], lungimea segmentului metaplazic [61, 82] și prezența displaziei la diagnostic [8, 28, 30, 87, 128] sunt raportate ca fiind markeri ai unui risc de malignizare mai mare. Durata mai lungă a supravegherii este asociată cu creșterea riscului de cancer [63]. Rolul MI în acest caz fiind controversat [8, 21, 121, 123]. Obezitatea [79, 105, 106], controlul optim al refluxului [10, 26, 36, 39, 53, 64], dieta (consum redus de fructe, legume și antioxidanți) [74, 75, 101], fumatul [78, 117] și utilizarea medicamentelor (în special aspirina, medicamentele AINS [118, 119] și statinele [125]) vor influența riscul unui individ atât la momentul diagnosticului, cât și ulterior. Acești factori care pot fi modificați trebuie să fie abordați de programele de sănătate publică și de îngrijirea medicală.

#### **1.4 Histiopatogeneza metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană**

Patogenia ECM este determinată plurifactorial și reprezintă un proces multistadial exprimat fenotipic prin apariția inflamației, metaplaziei, DGM, DGA și ulterior a AC esofagian de JEG.



Refluxul conținutului gastroduodenal determină afectarea cronică a mucoasei, inducând inflamația ce inițiază carcinogeneza. Afectarea cronică antrenată de acid și sărurile biliare induc producția de radicali liberi de oxigen, depleția enzimelor antioxidative și supraexpresia genelor legate de stresul oxidativ. Înțelegerea mecanismului patogenetic al genezei ECM și modificărilor ulterioare este îngreunată de observația clinică - controlul simptomatologiei prin medicația farmacologică sau chirurgicală asupra SEI. Persistența refluxului acid sau a sărurilor biliare la pacienții cu ECM, chiar și sub controlul tratamentului medicamentos, explică evoluția metaplaziei spre AC deși clinic se constată abolirea semnelor de RGE. În aspect practic, menționăm că: refluxul sărurilor biliare se menține la 20-34% din pacienții tratați medicamentos, iar la 10-50% din pacienții cu fundoplicație apare recurența RGE la câțiva ani postoperator [136].

Indiferent de etiologie, inflamația cronică, reprezintă substratul histopatologic al modificărilor metaplazice în suprafața mucoasei esofagiene, astfel că în procesul postinflamator „epiteliul scuamos devine inițial epitelium columnar de tip cardiac, alcătuit din epitelium columnar mucinos și glande mucoase sau mixte muco-oxintice înainte de intestinalizare”[3, p. 52]. Deci MI indusă de BRGE reprezintă un mix de celule caliciforme și epitelium columnar mucinos de tip gastric.

Originea celulară a ECM reprezintă o problemă discutabilă, deoarece aceasta are implicații directe asupra mecanismelor moleculare presupuse care stau la baza procesului metaplazic și a evoluției sale ulterioare. Incapacitatea cercetătorilor de a determina originea celulară a metaplaziei esofagiene este în mare parte datorită incapacității de observare a procesului de conversie metaplazică *in vivo* și a lipsei unor modele fiziologice de animale [137].

Inițial, EB a fost considerat ca o consecință a migrării celulare proximale din celulele tranzitorii ale JEG și s-a presupus că acestea colonizează esofagul distal sau cardia gastrică ca răspuns la expunerea toxică continuă la RGE [3, 23]. Wang și colab. au examinat dezvoltarea epiteliumului esofagian timpuriu a embrionilor de șoarece de tip sălbatic și au sugerat că o mică populație de celule embrionare reziduale este menținută la nivelul JSC la șoarecii adulți (și la JEG la adulții umani) și aceste celule, prin migrare, dau naștere ECM pentru a înlocui epiteliumul proximal scuamos erodat de reflux [138]. După studiile pe animale care au indicat că celula de origine era intrinsecă esofagului, convingerea inițială că ECM este rezultatul migrării celulelor gastrice și JEG a fost în mare măsură redusă [3, 24].

Alt studiu efectuat asupra distribuției mucoasei esofagiene cardiale și gastrice în speciemenle esofagectomiei a condus la sugestia că glandele cardiale sunt cele mai expuse la suprafața luminală și astfel acestea devin insule epiteliale progenitoare care pot progresa clonal pentru a da naștere ECM [139].

O altă ipoteză sugerează importanța celulelor pluripotente și a celulelor *intermediare* din epiteliul pluristratificat pavimentos al mucoasei esofagului ca verigă precursoră în dezvoltarea metaplaziei, teorie explicată prin diferențierea precară în *turnover*-ul epiteliului esofagian. Ipoteza că ECM rezultă dintr-o diferențiere patologică a celulelor multipotente în celule specifice metaplazice, ca urmare a expunerii continue la stresul de mediu, cum ar fi refluxul, generează un interes crescut. Această teorie explică varietatea fenotipurilor celulare prezente în ECM și, de asemenea, modul în care regenerarea epiteliului scuamos după îndepărtarea epiteliului metaplazic este posibilă și corelează bine cu dovezile că celula de origine este intrinsecă esofagului [140]. Celulele epiteliale din stratul bazal al epiteliului scuamos reprezintă prima populație de celule pluripotente care ar putea juca un rol în această teorie. Prin urmare, pentru identificarea celulelor epiteliale pluripotente ale esofagului scuamos, în prezent sunt aplicate tehnici avansate care permit o reprezentare tridimensională a epiteliului prin folosirea endoscopiei și a microscopiei confocale [141, 142]. A doua populație de celule pluripotente poate fi localizată în coletului glandular al canalelor glandelor esofagiene submucoase – ductul acestor glande fiind căptușit în 2/3 proximale de celulele cilindrice, în timp ce 1/3 distală, este căptușită cu celule scuamoase [143]. Teoria ductului glandei a devenit subiect a mai multor studii, care pare să susțină conceptul că aceste celule pot fi critice pentru dezvoltarea ECM, iar conținutul bogat în acid retinoic din compartimentul stromal al ductului glandei submucoase a fost primul care a fost identificat ca un stimul pentru diferențierea celulelor, sugerînd că el este sursa metabolică pentru celulele cilindrice în acest caz (figura 2) [144].

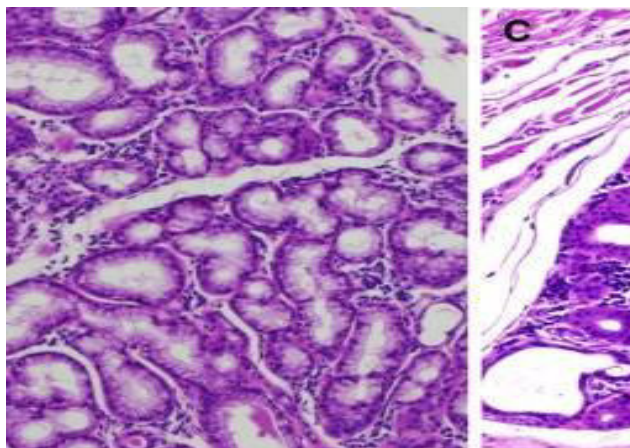


Figura 2. **Modificările histopatologice ale ductului glandelor mucoasei esofagiene** [144]

Toate „*schimbările epigenetice sau genetice, induse de RGE, modifică expresia, funcția și/sau activitatea proteică în celulele post-mitotice și conduc la transdiferențierea celulelor stem/progenitoare, astfel încât ele sunt reprogramate să se diferențieze în celule epiteliale caliciforme*” [1, p. 35], specifice ECM [145, 146]. Celulele ne-epiteliale precum miofibroblastele, celulele inflamatorii din mucoasa și submucoasa esofagiană influențează de asemenea dezvoltarea

ECM prin eliberarea de factori paracrinici, cum ar fi citokinele și alți factori de reglementare pentru diferențierea și dezvoltarea celulelor în stratul epitelial [147, 148]. Studiile au sugerat deasemenea și potențiali mediatori ai transdiferențierii celulare în patogeneza ECM. Mulți dintre ei sunt cunoscuți pentru rolurile importante în dezvoltarea epiteliului intestinal normal: CDX1 și CDX2 sunt factorii cunoscuți pentru reglementarea/exprimarea genei specifice clonei celulare epiteliale de tip intestinal. Ambele sunt exprimate în ECM cu MI, dar nu sunt prezente în esofagul normal sau în celulele epiteliale gastrice [4, 149]. Interesant este faptul că CDX2 apare în celulele epiteliale esofagiene scuamoase la pacienții cu ECM, dar nu și la pacienții cu BRGE, dar fără ECM [150]. Deci, acesta este specific procesului metaplazic și nu caracterizează procesul inflamator. Expresia ectopică a genelor mutagene induce exprimarea markerilor de diferențiere intestinală K20, villin și MUC2 în celulele epiteliale esofagiene scuamoase normale [149]. Deasemenea, s-a demonstrat că o parte din markerii celulelor scuamoase (citokeratina 14), cât și cilindrice (citokeratina 8) în timpul conversiei scuamo-cilindrice sunt apropiați [150].

Proprietățile biologice, patogeneza și riscul de malignitate a ECM cu celule *goblet* este în general cunoscut și acceptat, însă evoluția ECM non-*goblet*, este încă în esență, necunoscută și controversată. Într-un studiu, analizat pe 89 de pacienți cu ECM au fost evaluați imunohistochimic markerii diferențierii intestinale, cum ar fi MUC2, DAS-1, Villin și CDX2, markerul de diferențiere gastrică (MUC5AC) și Ki 67. Din ei 59 au prezentat celule *goblet*, la aceștia s-a atestat pozitivitate înaltă pentru toți markerii cu excepția MUC5AC, după cum urmează: 100%, 30%, 43%, 56%. Al doilea grup, 30 pacienți, fără celule *goblet*, au prezentat pozitivitate pentru MUC5AC, MUC2, DAS-1, Villin și CDX2 în 100%, 0%, 30%, 17% și respectiv 43%. Acest studiu oferă dovezi că ECM fără celule calciforme prezintă fenotip ale diferențierii intestinale și susține teoria că epiteliul scuamos se transformă inițial în epiteliu cilindric non-*goblet* înainte de metaplazia celulelor calciforme [151].

Cîteva gene din familia HOXB (*homeobox domain transcription factors*) au fost implicate în patogeneza ECM. HOXB 5, 6, și 7 sunt supraexprimate în ECM, iar expresia ectopică a acestor gene determină expresia markerilor de diferențiere intestinală K20, vilina și MUC2 în celulele epiteliale scuamoase esofagiene normale. Mai sunt necesare studii pentru a demonstra rolul acestor gene în patogeneza EB [111].

Progresia „*instabilității genomice conduce la erori genetice cumulative și la generarea clonelor de celule mutante*” [3, p. 55]. În cadrul procesului multistadial de carcinogeneză esofagiană, un singur marker nu este capabil să prezică transformarea malignă în ECM. S-au studiat multiple modificări genice care reprezintă substratul progresiei histologice al metaplaziei din ECM către cancer și actualmente se încearcă evaluarea potențialului de utilizare a acestor modificări ca markeri predictivi ai malignizării. Apariția displaziei și progresia acesteia spre cancer

în ECM este asociată cu agravarea anomaliilor de transducție, a semnalelor de expresie celulară proteică și structurală, unele dintre care modificări apar precoce, anterior modificărilor histologice și pot constitui markeri importanți în aprecierea conduitei de tratament.

Căile de semnalizare *Notch* și *Wnt* care coordonează funcționarea și diferențierea celulelor stem în intestin sunt de asemeni implicate în patogeneza ECM. Semnalizarea *Notch* este activată în criptele din ECM, ca și în intestin, iar inhibarea acesteia determină diferențierea finală în celule caliciforme [152]. Semnalizarea *Notch* este activată în celulele scuamoase esofagiene de către sărurile biliare prin CDX2, sugerînd că activarea acestei căi este un posibil mecanism prin care CDX2 ar putea induce MI [153]. Mai mult, expresia ectopică a efectorului căii de semnalizare *Notch*, *Hath1/Atoh1*, induce expresia markerilor intestinali MUC2 și K20 în celulele esofagiene *in vitro*, evidențiind rolul căii de semnalizare *Notch* în apariția ECM. Activarea căii de semnalizare *Wnt in vitro* inițiază activarea căii de semnalizare *Notch* și determină supraexpresia markerilor de diferențiere intestinali, mucinoproducători, din celulele esofagiene native [153, 154].

Carcinogeneza în ECM presupune acumularea unui panou de anomalii genetice care duc la incapacitatea celulelor de a răspunde propriilor semnale de creștere, evitare a apoptozei, replicare necontrolată și neoangiogeneză. Alterarea genelor supresoare precum p53 și p16 sunt manifestări precoce care apar în secvența metaplazie-displazie-AC cu pierderea controlului pentru ciclul celular și pierderea heterozigotității pe cromozomii 4, 5q, 17p, 18q, 21. Astfel aceste anomalii sunt considerate potențiali biomarkeri pentru progresia neoplaziei la pacienții aflați la supraveghere endoscopică și histopatologică. Supravegherea riguroasă și diagnosticul precoce al displaziei în ECM reprezintă un moment crucial în vederea reducerii mortalității prin cancerul de JEG. Odată depistată displazia în piesele bioptice, lamelele trebuie revizuite de către încă un histopatolog cu experiență în domeniu, iar dacă diagnosticul este incert, endoscopia cu repetarea biopsiei mucoasei vizate este strict necesară.

Factorul nuclear NF-κB deține un rol important în oncogenă determinînd proliferarea, migrația celulară, apoptoza și reprezintă actualmente o țintă terapeutică în multe scheme de tratament al tumorilor. Acesta este bine exprimat în ECM de tip intestinal, dar lipsește în BRGE. BRGE cu esofagită este caracterizat prin expresia crescută a IL-8 și IL-1beta, iar supraexpresia lor este marcată în cancerule de JEG. Asocierea NF-κB cu stimularea creșterii citokinelor susține progresia spre neoplazie a pacienților cu ECM, și trebuie urmărite în supravegherea evoluției histopatologice la pacienți. Și mai mult, inhibarea căilor de activare a NF-κB/citochine proinflamatorii poate constitui o țintă strategică de chemoprevenție [94, 133, 134].

Ciclooxigenazele sunt implicate în patogeneza unor tumori maligne, iar tratamentul prin inhibitori ai ciclooxigenazei 2 (COX2) este deja aplicat pentru o serie de pacienți (ex. cancer de

glandă mamară). Conform datelor din literatura de specialitate, „*supraexpresia de COX2 a fost demonstrată la pacienții cu ECM de tip MI și AC esofagian, iar studiile recente pe loturi experimentale au arătat că inhibarea COX2 reduce apariția cancerului esofagian prin inhibarea angiogenezei și a proliferației epiteliale, precum și prin stimularea apoptozei celulelor epiteliale care au suferit mutații genice*” [140].

În ceea ce privește posibilă regresie a metaplaziei, există însă dubii, cel mai probabil datorate variabilității locurilor de prelevare a probelor de biopsie cu erori de eșantionare, precum și imposibilității monitorizării în timp, cu precizie, a zonelor de metaplazie în cadrul examenului endoscopic. Aceasta scoate în evidență necesitatea supravegherii atente a ECM. Iar „*scopul supravegherii sistematice a ECM este de a reduce morbiditatea și mortalitatea cauzată de AC esofagian, prin tratarea ECM, detectarea precoce a displaziei, tratamentul chirurgical al DGA și a AC precoce, atunci când prognosticul vital pe termen lung este mult mai bun*” [3, p. 69] decât în stadii avansate. La pacienții cu ECM, riscul de apariție a DGA sau AC esofagian este determinat predominant de prezența DGM, cu o durată în timp cunoscută  $\geq 10$  ani, o lungime mai mare a ECM, precum și de prezența esofagitei. Una sau combinațiile acestor factori de risc sunt capabili să identifice pacienții cu risc scăzut sau ridicat de progresie neoplazică și, prin urmare, pot fi utilizați pentru a individualiza intervalele de supraveghere în ECM.

Numeroase centre medicale din America de Nord și Europa de Vest au inițiat deja programe de monitorizare în timp a pacienților cu ECM, care însă diferă considerabil în privința protocoalelor de prelevare a probelor de biopsie și a intervalului de timp dintre controale, metodele histopatologice/ și imunohistochimice utilizate, astfel încât nu există încă posibilitatea de a reuni și a integra rezultatele într-un adevărat studiu prospectiv multicentric [3, p. 69].

### **1.5 Screening-ul și supravegherea pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană**

În ciuda lipsei de studii randomizate controlate, dovezile indirecte sugerează că *screening*-ul duce la detectarea AC esofagian în stadii anterioare, inițiale, are rezultate mai bune și crește rata de supraviețuire la 5 ani de la 17% la 74% [70].

Strategiile actuale de *screening* sunt inadecvate, deoarece mai mult de 90% dintre pacienții diagnosticați cu AC esofagian nu au un diagnostic prealabil anterior de ECM cu/fără MI și peste 40% dintre pacienții cu AC esofagian nu prezintă simptome prelabile ale BRGE. Chiar dacă toți pacienții cu BRGE cronică sunt examinați, un număr mare de pacienți cu ECM (probabil mai mult de 2/3) vor rămâne nediate diagnosticați, deoarece mulți dintre ei nu au semne de BRGE cronică și mai mult o parte din pacienții simptomatici ai BRGE vor pierde sau vor constata atenuarea semnelor

de RGE odată cu dezvoltarea ECM, efect datorat rolului protectiv al celulelor caliciforme (prin creșterea pragului de sensibilitate la durere) la agresivitatea acidului clorhidropeptic.

Ca strategia de *screening* să fie utilă este necesară selectarea atentă a candidaților. Aceasta trebuie să clasifice pacienții în funcție de riscul progresiei către displazie și AC într-un grup de risc scăzut sau crescut pentru care s-ar impune/nu supravegherea pe un termen mai lung. Pe plan internațional actualmente nu avem un *consensus* în monitorizarea pacienților cu ECM. Programele, formele și schemele de supraveghere deseori variază semnificativ de la o țară la alta sau chiar de la o regiune la alta pe teritoriul aceleași țări.

Pentru ECM, metodele de *screening* vizează examinarea unei cohorte mari de persoane cu factorii de risc cunoscuți pentru aceasta și depistarea metaplaziei pînă cînd manifestarea clinică a bolii va deveni evidentă. Metoda unanim acceptată pentru detectarea ECM este considerată EDS în lumină albă. În scop de facilitare a monoperelor de diagnostic și de diminuarea a gradului de invazivitate (EDS rămîne totuși o metodă invazivă și uneori greu acceptabilă pentru pacienți) în ultimii ani progresul și dezvoltarea tehnică a permis elaborarea unor metode noi de diagnostic endoscopic cu o sensibilitate destul de înaltă, mai ușor acceptată de pacienți, dar care din punct de vedere economic au totuși un cost înalt și rămîn accesibile doar pentru centrele de performanță. Din acestea se enumeră: capsula esofagiană endoscopică, endoscopia transnazală, capsula endoscopică cu fir și metoda *Cytosponge*. Deci, metodele de *screening* sunt dependente frecvent de potențialul tehnico-științific al structurii medicale la nivelul căruia acesta este implementat, dar întotdeauna ca principiu de aplicabilitate servește un randament înalt al metodei și un indice cost-eficiență bun a acesteia.

**Endoscopia digestivă superioară** în lumină albă este metoda clasică de diagnostic a ECM [155, 156]. Într-un studiu efectuat pe 300 de pacienți cu vîrsta peste 65 de ani la care s-a efectuat concomitent cu o colonoscopie pentru *screening*-ul cancerului de colon și o EDS, ECM a fost prezentă la 50 din 300 de pacienți studiați (16,7%), mai frecvent la bărbați (21,7%) decît la femei (10,8%). Doar 35% din pacienți prezentau simptome de BRGE, iar la aceștia ECM a fost găsit în proporție de 19,8%, pe cînd la cei asimptomatici ECM a fost diagnosticat într-o proporție de 14,9%. Segmentul de ECM a fost în 92% un segment scurt [157].

În studii randomizate, **endoscopia transnazală** a avut o acuratețe similară cu cea a endoscopiei standard pentru depistarea esofagitei erozive și a ECM, fiind mai bine acceptată de către pacienți. Endoscopia transnazală se efectuează ambulator cu un endoscop ultra-subțire cu diametru exterior de 5.9 mm după administrarea intranazală a unui decongestionant și anestezic topic [158].

**Capsula endoscopică esofagiană** a apărut în 2004 și constă dintr-o capsulă ce conține la ambele capete minicamere de filmat ce pot înregistra 14 cadre pe secundă [159]. Se folosește un

protocol de ingestie (*SIP*) care permite decelarea foarte bună a JEG și a leziunilor de la acest nivel. În protocolul *SIP*, inițial pacientul înghite capsula în decubit lateral drept cu 10 ml de apă și continuă să bea apă la fiecare 30 de secunde timp de 7 minute. Apoi va sta în poziție sezîndă și va lua încă o înghițitură de apă [160]. Primele generații de video-capsule nu erau eficiente pentru depistarea ECM, dar introducerea în 2008 a noii generații *PillCam ESO-2* a făcut să crească sensibilitatea și eficiența costurilor pentru suspiciunea de ECM [161]. Timpul de înregistrare al capsulei video de 8-15 minute este comparabil cu cel necesar pentru EDS, așadar nu ajută la micșorarea timpului de lucru în *screening*-ul ECM. Și chiar dacă inițial esofagoscopia prin capsulă video părea a fi preferată de pacienți, faptul că EDS poate fi oricum necesară fie în cazul unei examinări neconcludente, fie pentru acuratețea diagnosticului, face ca această metodă să piardă teren în fața EDS standard. În forma actuală, capsula endoscopică e puțin probabil să înlocuiască EDS pentru *screening*-ul ECM [162].

O altă metodă posibilă de *screening* pentru ECM este **capsula endoscopică cu fir** care este o capsulă endoscopică clasică cu un fir atașat și care este plasată la nivelul JEG de 3 ori la explorarea unui pacient. Într-un studiu orb prospectiv, în care capsula endoscopică cu fir a fost urmată de explorarea endoscopică standard la 100 de pacienți cu BRGE cronică, au fost necesare doar 4 capsule, iar sensibilitatea metodei a fost de 94% cu o specificitate de 78% [163]. Necesitatea mișcărilor de ”*dute-vino*” ale acestei explorări, face ca această metodă să fie destul de neconfortabilă pentru pacienți și atractivitate ei să scadă în comparație cu EDS fără sedare [157].

Metoda **Cytosponge** utilizează o capsulă gelatinoasă atașată de un fir și care conține o mică meșă. Gelatina se dizolvă în stomac și este expusă meșa care este apoi extrasă prin esofag de unde se recoltează celulele ce sunt ulterior identificate cu ajutorul biomarkerilor (*trefoil factor 3*, specific pentru MI). Într-un studiu pe 504 pacienți care au folosit medicație antiacidă mai mult de 3 luni timp de 5 ani, eficiența de diagnosticare a ECM a acestei metode a fost comparabilă cu EDS. Comparînd *Cytosponge* cu endoscopia standard, sensibilitatea metodei a fost de 94% pentru ECM circumferențial  $\leq 1$  cm și 90% pentru orice segment  $\geq 2$  cm [69].

Studii populaționale extinse au arătat că metodele de *screening* fără sedare sunt preferate endoscopiei standard cu sedare, iar endoscopia cu capsulă esofagiană este preferată endoscopiei transnazale [164]. Pe altă parte EDS nu poate fi utilizată pentru depistarea ECM pe scară largă în populația generală, deoarece este scumpă și are un randament foarte scăzut datorită riscului evident mic de AC esofagian la pacienții cu BRGE.

Criteriile de includere a persoanelor în programele de *screening* sunt derivate din factorii de risc pentru ECM și dependente de incidența entității în diferite țări. Un panel de factori îl considerăm următorul: *BRGE > 5 ani, rasa albă, hernia hiatală, istoricul familial de ECM, vîrsta > 50 ani, obezitatea, sexul masculin, tabagismul* [165].

Liniile directe ale marilor societăți se manifestă împotriva *screening*-ului populației generale și, în schimb, recomandă *screening*-ul pacienților cu factori de risc multipli pentru ECM [166-168]. BRGE cronică este cel mai frecvent factor de risc pentru ECM (rata proporțională (PR) de 2,9; cu interval de încredere de 95% 1,86–4,54,  $p=0,0001$ ) și are o asociere mai puternică pentru segmentul lung de ECM (PR 4,92; IC 95% 1,01–12,0;  $p=0,30$ ) [168]. Studiile au arătat că ECM este de două ori mai probabil la bărbați decât la femei, cu raportul în creștere de  $< 4:1$  la pacienții de până la 50 de ani. Bărbații dezvoltă ECM cu aproximativ 20 de ani mai devreme decât femeile și este de obicei diagnosticat în a șasea-a, a șaptea decadă a vieții. Creștere accentuată a prevalenței de la 2,1% în decada a treia la 9,3% în decada a șasea este urmată de un platou la pacienții după 60 de ani [169, 170]. Într-un studiu amplu de 280.075 de cercetări, subiecții albi au fost cel mai susceptibili pentru ECM (5,0% în rasa albă, 2,9% în spaniolă, 1,8% în insulele din Asia/Pacific, 1,5% la rasa neagră;  $p < 0,0001$ ) [171].

Circumferința taliei este, de asemenea, un factor de risc pentru ECM după ajustarea altor factori de risc (pentru fiecare creștere de 5 cm, (PR 1,14; IC 95% 1,03-1,27,  $p=0,02$ ) [105]. Această asociere persistă chiar și după ajustarea IMC și a simptomelor BRGE [73]. Fumatul este asociat cu un risc crescut de ECM în studiile de control cu BRGE (PR 1,44; 95% CI 1,20–1,74) și populația generală (PR 1,42; IC 95% 1,15–1,76) [79]. Istoricul familial al ECM a fost identificat ca un alt factor de risc potențial pentru ECM. ECM este mai frecvent la rudele de gradul I sau II ale pacienților cu ECM decât în rândul populației generale (24% față de 5%,  $p < 0,005$ ), iar prezența istoricului familial de EB/AC esofagian a fost puternic asociată cu ECM (PR 12,95 % CI 7,3–14,8) [120]. Deși acești factori cresc riscul relativ de ECM, riscul absolut de AC esofagian rămâne scăzut. Într-un studiu de cohortă de 355.034 de subiecți, analiza factorilor de risc precum vârsta, sexul, fumatul, indicele de masă corporală și istoricul afecțiunilor sau tratamentelor pentru AC esofagian a estimat un risc de 0,16% de dezvoltare a AC esofagian la cinci ani distanță [172].

Conform liniilor directe internaționale recomandăm *screening*-ul ECM, utilizând EDS, în grupul persoanelor cu factori de risc (Anexa 1).

Deși controversată de riscurile și costurile ridicate EDS reprezintă actualmente metoda cel mai bine apreciată în depistarea pacienților cu ECM/EB [173]. După identificarea endoscopică a ECM se indică prelevarea biopsiilor pentru confirmarea diagnosticului și atestarea prezenței/absenței MI și a displaziei, gradului acesteia, precum și a unui posibil AC esofagian. Interpretarea și analiza rezultatelor biopsiei este recomandată de a fi efectuată de către un histopatolog cu experiență, iar în cazurile incerte se recomandă chiar consultul unui al doilea histopatolog specialist în patologia tractului gastrointestinal. Rezultatul, diagnosticul și tipul morfologic al ECM stabilit, precum și gradul unei posibile displazii asociate va include și va direcționa pacientul într-un grup de supraveghere.



Decizia diagnostic-terapeutică comună care implică riscuri, beneficii, limitări și importanța respectării endoscoپیilor periodice împreună cu posibilitatea terapiei endoscopice sau a intervenției chirurgicale trebuie discutate cu fiecare pacient înainte de a fi inclus în grupul de supraveghere. Riscul de AC esofagian în ECM/EB depinde de gradul de displazie. Riscul anual de AC esofagian cu ECM/EB nondisplazic (EBND) este estimat la 0,33%, 0,54% în DGM și 7% în DGA [174]. Trebuie menționat că DGM confirmată de către patologii experți au rate de progresie mai rapidă decât ECM nondisplazic. Analizele demonstrează că riscul de DGA/AC esofagian cu DGM confirmat de patologii experți este de 9,1% per pacient-an, în timp ce pentru cei cu ECM nondisplazic sau indefinit pentru displazie, acesta este de 0,6% și respectiv 0,9% per pacient-an. Tot aici alți se menționează că alți factori de care va depinde supravegherea pacientului sunt: prezența factorilor de risc asociați cu progresia neoplazică a ECM: vârsta (PR 1,47, IC 95% 1,01-1,05), sexul masculin (PR 2,16, IC 95% 1,84-2,53), fumatul (PR 1,47, IC 95% 1,09-1,98), și lungimea segmentului ECM cu EB (PR 1,25, 95% CI 1,16-1,36) [172]. Însă oricare ar fi factorii de risc pentru progresia spre o neoplazie, toate societățile recomandă intervalele de supraveghere luând în considerație doar gradul de displazie [28, 31, 45, 84, 167, 168].

ECM nondisplazic ridică cele mai mari controverse în rândul clinicienilor pe baza tipului histopatologic al metaplaziei esofagiene. Și asta pentru că riscul neoplazic pe care îl prezintă epitelul non-*goblet* este semnificativ redus, însă prețul endoscopiei și riscurile de complicații pot avea costuri terapeutice ulterioare mari și uneori consecințe severe. Mai mult, unele studii au arătat că *screening*-ul ECM creează atât un stres psihologic, cât și un impact negativ asupra calității vieții [70]. Însă, conform recomandărilor internaționale, în absența unor date concludente este considerat că e mai bine să faci un *screening* și o supraveghere care nu e necesară, decât să treci pe lângă posibilitatea de a decela un AC esofagian curabil. Deaceia, *screening*-ul și supravegherea ECM nondisplastic este recomandat chiar dacă prezintă beneficii limitate. Recomandările pentru supravegherea ECM în acest caz sunt mai clare și mai importante decât cele pentru *screening* (Anexa 2).

În pofida limitărilor protocolului Seattle, legate de timpul mai îndelungat și costurile mai crescute pentru prelevarea și interpretarea biopsiilor, cu scăderea complianței practicienilor, acesta a fost adoptat ca standard de supraveghere [54, 144, 175]. Conform acestui protocol, sunt necesare biopsii multiple randomizate, deoarece confirmarea histologică a MI este esențială pentru diagnosticul EB, ca și pentru clasificarea pacienților cu ECM non-displazic, cu DGM sau DGA în vederea inițierii supravegherii sau instituirii tratamentului [176].

În cazul ECM la examenul histopatologic, dar indefinit pentru displazie majoritatea recomandărilor internaționale susțin inițierea unui tratament conform protocolului standard în BRGE și reevaluarea pacienților peste perioade de 3-6 luni de la EDS primară (Anexa 3).

Dacă la endoscopiile efectuate de-a lungul a câțiva ani se confirmă ECM non-displazic, se poate spune ca există un risc minim de evoluție către AC esogastric. Dacă „este confirmată DGM, se recomandă efectuarea examenului endoscopic anual, pînă la dispariția/progresia displaziei. Riscul pacienților diagnosticați cu DGM de a dezvolta AC nu este considerat suficient de înalt ca să justifice rezecția esofagiană. De aceea, acestora li se recomandă teste de biopsie repetate la intervale de 6 luni, deoarece DGA poate apărea pe leziuni de DGM” [3, pp. 105-106] sau pacienții dispun de alternativele rezecției endoscopice de mucoasă metaplaziată. DGA impune o supraveghere intensă: o dată la 3 luni sau pacientul poate fi supus rezecției de esofag sau mai nou – tratamentului endoluminal prin rezecția endoscopică, locală a mucoasei afectate (aceasta fiind indicată doar în cazul excluderii sigure a afectării limfoganglionare), din simplul motiv că 40-50% din pacienții acestui grup vor dezvolta AC în următorii 5 ani, pe cînd în DGM riscul unui AC esofagian este de 18%, iar în ECM nondisplazic - 1% [8, 29, 45, 58, 63]. Recomandările internaționale pentru ECM cu DGM și DGA sunt prezentate conform Anexa 4.

În scopul facilitării examenului EDS pentru o vizualizare mai bună a zonelor de metaplazie actualmente sunt folosite tehnici adiționale sau tehnici de imagistică avansată precum cromoendoscopia, endoscopia prin autofluorescență, sau chiar metode de amplificare a imaginii prin endomicroscopie și tehnica *NBI*<sup>+</sup>. Deși s-ar părea că costul acestor proceduri este mai mare decît al formelor endoscopice standard, în analiza timpului necesar pentru efectuarea procedurii, a numărului necesar de biopsii efectuate per procedură, precum și eficiența diagnostică per ansamblu, acestea au un beneficiu mai mare comparativ cu EDS standard [177-187]. Deci, EDS în regim *NBI*<sup>+</sup> comparativ cu metoda EDS standard va necesita mai puține biopsii per pacient ceea ce scade efectiv și costurile procedurale. Imaginea endoscopică cu autofluorescență, precum și endoscopia laser confocală permit o vizualizare mai bună a modificărilor arhitecturale și moleculare din ECM cu displazie sau AC esofagian, astfel prelevarea bioptică țintită a acestor zone crește acuratețea diagnostică în formele de progresie neoplazică a ECM. Tomografia cu coerență optică (TCO) vizualizează straturile superficiale ale mucoasei esofagiene prin imagini transecționale și poate pune în evidență structuri anatomice subtile precum criptele sau glandele mucoase. Vizualizarea microstructurală și glandulară a făcut din examenul TCO un instrument absolut util în examinarea pacienților cu ECM în perioada post-ablație unde poate facil indica zonele reziduale de metaplazie.

O altă direcție de supraveghere a progresiei neoplazice în ECM este reprezentată de markerii moleculari și imunohistochimici. Deși actualmente nu există un panou bine definit în practica clinică, markerii imunohistochimici se impun tot mai pregnant ca metode de predicție a displaziei și chiar de evidențiere a fenotipului intestinal pe mucoasa non-*goblet*. Din aceștia pot fi enumerați MUC2, MUC4, CDX2, p53, vilina și claudina. Ei au o expresie puternică în AC esofagian și DGA

și practic nu sunt exprasați în metaplazia fără displazie. Alți markeri de progresie a displaziei în ECM pot fi considerați poliploidia și aneuploidia ADN. Testarea este efectuată prin citometria în flux, însă pentru aceasta este necesară o cantitate considerabilă de țesut metaplazic, în acest scop de un real interes se dovedește a fi citologia prin periaj a mucoasei esofagiene. Progresia displazică este asociată cu o populație de celule mare aneuploide, iar formele diploide subliniază un risc scăzut de neoplazie. Analiza imunohistochimică a expresiei proteice p53 scoate în evidență o creștere paralelă a acesteia odată cu avansarea displaziei la circa 90% din pacienții cu ECM [107].

Conform rezultatelor studiilor centrelor mari de specialitate pentru markerii imunohistochimici și moleculari în ECM, actualmente putem menționa că datele referitoare la rezultatele supravegherii, intervalul de supraveghere, precum și scăderea riscului de mortalitate atât pentru pacienții cu ECM non-displazici, cât și pentru DGM, DGA sunt neconcludente și necesită timp și studii ulterioare, însă efortul maxim de urmărire trebuie concentrat în primul an de la diagnosticul ECM sau a DGM [165].

Abordarea medico-chirurgicală a esofagului columnar metaplaziat actualmente pe plan național comportă o atitudine diagnostico-curativă diferită, dependentă de mai mulți factori (lipsa unui protocol național standardizat, disponibilități tehnici diferite, programe diferite de supraveghere/lipsa programelor de supraveghere, etc). Diagnosticul precoce al metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană cu studiul markerilor genetici, al datelor care se colectează în domeniul imunohistopatologiei și a ingineriei genetice [3, p. 8], a examenului endoscopic prin metodele de endoscopie digestivă avansată sunt încă în stadii incipiente. Acestea trebuie să devină absolut indispensabile algoritmului de diagnostic al acestor pacienți, iar în program de tratament posibilitățile minim invazive ale tratamentului chirurgical endoluminal în asociere cu tratamentul chirurgical antireflux le considerăm un punct strategic în soluționarea problemei abordate în acest proiect de cercetare.

Deasemenea, absența la nivel național a unui algoritm diagnostico-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 de tratament minim invazive endoscopice și laparoscopice sunt considerentele care ne-au determinat să alegem drept direcție de studiu - metaplazia columnară de epiteliu al mucoasei esofagiene. Rezultatele acestui studiu, legate de domeniul de cercetare au fost utilizate în publicații, articole și elaborarea unui ghid diagnostico-curativ pentru specialiștii practicieni.

## 2. MATERIAL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE

### 2.1 Design-ul general al studiului și caracteristica clinică a bolnavilor din lotul de cercetare

Proiectul de cercetare a fost realizat în cadrul Catedrei de chirurgie nr.4, facultatea Rezidențiat a IP 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, Anexa 5) pacienților cu BRGE 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 următoarelor parametre:

- 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 loturi – 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 diagnostic-curative stabilite în proiect.

Pe de altă parte, luând în considerație faptul că conform ghidurilor internaționale de supraveghere cea mai bună parte din pacienții diagnosticați cu ECM cu MG, fără asocierea complicațiilor displazice, beneficiază de tratament medicamentos în primă etapă terapeutică, cu

supraveghere clinico-paraclinică pentru aprecierea modificărilor/progresiei modificărilor histopatologice pe fon de ECM, 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, Anexa 6) 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 observare, analiză și comparabilitate. Formarea acestui lot a fost posibilă datorită unui număr mare de pacienți diagnosticați cu ECM în perioada derulării proiectului, iar scopul principal a fost de a concentra și observa acești pacienți pentru perioade mai mari de timp.

Pentru identificarea caracteristicilor pacienților cu simptome ale BRGE în ambele loturi de cercetare am efectuat o prelucrare statistică a datelor prezentate la prima examinare, iar evaluarea a fost efectuată prin colectarea anamnezei și a datelor imagistice de diagnostic. Completarea formularului *GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire (GERD-HRQL)* [188] 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. În acest formular, pacientul răspunde pe o scală de la 0 la 5 la un număr de 15 întrebări privitoare atât la simptomele tipice, cât și atipice, dar și despre complianța la tratamentul medicamentos, 0 fiind atunci când pacientul nu are nici un simptom, 1 – când simptomele apar uneori, dar nu deranjează, 2 – când simptomele deranjează doar uneori, 3 – când simptomele deranjează în fiecare zi, 4 – când simptomele afectează activitatea zilnică, iar 5 – când simptomele împiedică activitatea zilnică. Astfel, scorul total poate varia între 0 și 75, iar pentru fiecare simptom tipic la care îi sunt atribuite câte 6 întrebări, pirozis sau regurgitație, între 0 și 30. Scoruri mai mici sau egale cu 12 pentru fiecare grup de întrebări legate de unul din simptome, cu răspunsuri care nu depășesc 2 la fiecare întrebare, fac ca simptomul respectiv să nu fie luat în calcul.

Toți „pacienții au fost încadrați în studiu fiind consultați prin intermediul Centrelor de Sănătate după locul de trai (după suspectarea în baza examenelor clinico-paraclinice a diagnosticului de ECM) în cadrul instituției de profil de nivel terțiar (IMSP Spitalul Clinic Republican), prin adresare de sinestătătoare la specialiștii coordonatori de proiect sau direcționat de către medicii endoscopiști din diverse centre medico-sanitare publice” [7, p. 36].

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

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 [71].

Din lotul total de studiu, 36 (59,01%) de pacienți au fost de vârstă tânără, 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. Vârsta preponderent afectată a fost decada a patra și a cincea, iar vârsta medie a pacienților incluși în lotul de cercetare a fost  $45,12 \pm 1,72$  ani (95% CI 40,72 - 47,26).

Tabelul 1. Raportul, pe vârste, a pacienților incluși în studiu

Vârsta	Femei		Bărbați		Total	Frecvența	Valoarea P
< 19 ani	-	-	1	2,56%	1	1,63%	t-test, p=0,005
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%	

Majoritatea pacienților erau în vârstă aptă de muncă, iar evoluția cronică a semnelor de RGE, conform chestionarului *GERD HRQL*, a marcat calitatea vieții pacienților și respectiv capacitatea de muncă. Conform divizării pe sexe a pacienților implicați în proiectul de cercetare s-a înregistrat un raport de 1:1,4 cu predominarea sexului masculin. S-a observat o diversitate sporadică în repartiția pacienților după locul de trai și genul ocupației pacienților: 19 (37%) pacienți au fost pacienți din mediul rural, iar 33 (73%) de pacienți din mediul urban.

Numărul de bolnavi spitalizați în clinică pentru această entitate nozologică a crescut de la an la an, fapt determinat atât probabil de creșterea naturală a incidenței bolii, a gradului de adresabilitate a pacienților la serviciul medical specializat, datorită implementării tehnicilor de diagnostic noi, precum cel endoscopic, histopatologic sau manometric, dar și datorită implementării metodelor noi de tratament chirurgical miniminvasiv pentru acești pacienți [7, p. 37]. (figura 3)

Dinamica spitalizării pacienților a marcat un platou în prima parte a studiului cu o creștere ulterioară în partea a doua. În grupul patologiilor JEG, pe toată perioada derulării proiectului de cercetare s-a atestat creșterea constantă a numărului de pacienți diagnosticați cu BRGE și ECM, însă cu diminuarea vădită a numărului de pacienți diagnosticați cu ECM complicat. Paralel a crescut și rata de detecție a ECM asociat cu HH.

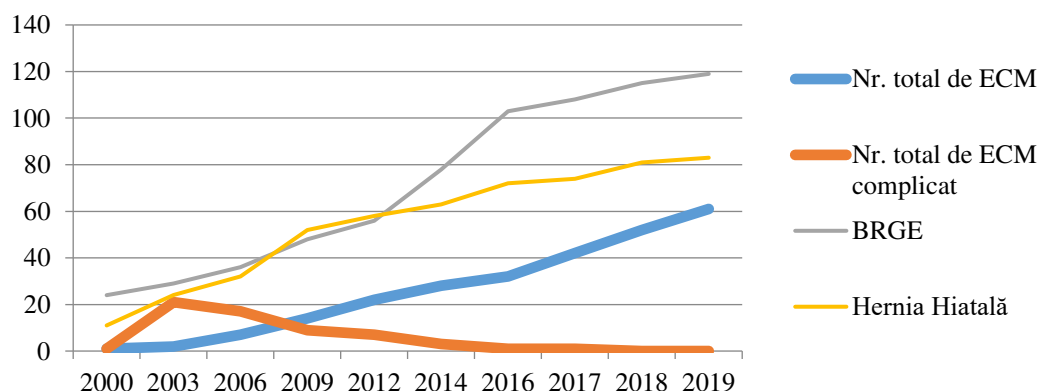


Figura 3. Dinamica spitalizării pacienților cu patologia JEG [64]

Toți pacienții incluși în studiu erau pacienți cunoscuți cronic cu BRGE. Conform datelor anamnezei bolii, durata maladiei a variat între 1 și 15 ani, în medie a constituit  $3,03 \pm 4,78$  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 și la care din start când au accedat în proiectul de cercetare erau diagnosticați cu diverse complicații dezvoltate în timp pe ECM [7, p. 38].

Debutul maladiei, în general, a fost lent, documentat cu semne ale BRGE de câțiva 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). Circa 60,65% (37 cazuri) din pacienți aveau anterior efectuată o EDS în bandă albă fără suspexie de ECM cu diferența în timp de 1-2 ani pînă la EDS cu biopsie ce a confirmat imagistic diagnosticul clinic. Doar 29,5% (18 cazuri) din pacienții lotului de cercetare au fost diagnosticați cu ECM la primul examen endoscopic. Acuratețea diagnostică a fost determinată preponderent de implementarea tehnicilor avansate de diagnostic imagistic.

Pentru definitivarea diagnosticului, deobicei pacienții erau consultați în centrele medicale de sănătate primară în mod programat - 91,8% (56 cazuri), mai rar în mod urgent - 8,19% (5 cazuri). Motivele adresării emergente în instituțiile medicale au constituit acuze la accentuarea disconfortului retrosternal (2 cazuri), disfagie (2 cazuri) sau semne clinice de hemoragie digestivă superioară (1 caz), care de cele mai deseori erau provocate de apariția esofagitelor de reflux și a ulcerărilor erozive pe fundalul ECM. Manifestarea clinică a bolii la pacienți a evoluat prin semnele esofagiene ale BRGE (pirozis, regurgitații, eructații postprandiale, odinofagie și sialoree) sau semne extra-esofagiene (otorinolaringologice (ORL), cardiace, respiratorii sau sindrom anemic idiopatic) [7, p. 38].

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 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).

Manifestarea clinică a semnelor esofagiene atît în lotul de cercetare, cît și în lotul de control a avut practic aceeași frecvență, prezența semnelor extraesofagiene însă s-a atestat preponderent la pacienții din lotul de cercetare (figura 4).

Din semnele clinice esofagiene, pirozismul ca forma cea mai frecventă de manifestare a acuzelor pacienților incluși în proiectul de cercetare nu au prezentat o diferență statistică între loturile de cercetare și cel de control în perioada preoperatorie, însă a devenit statistic semnificativ

(testul Likelihood Ratio  $p\_value = 0.296$ ) la pacienții din lotul de cercetare pre- și postoperator (tabelul 2) sau în perioada terapiei antisecretorii și a corelat cu indicele de calitate a vieții apreciat prin chestionarul *GERD HRQL*.

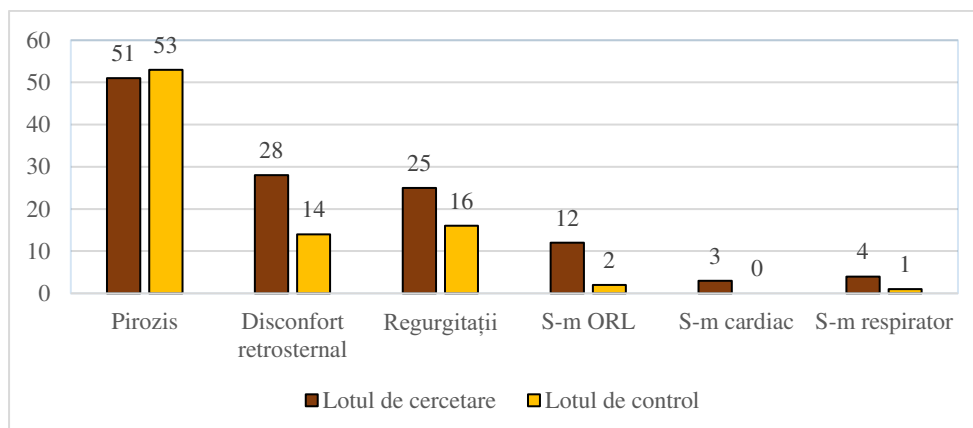


Figura 4. Frecvența manifestării semnelor clinice la pacienții cu ECM în studiu

Conlucrarea interdisciplinară cu medicii de profil ORL, cardiologi sau pulmonologi a crescut considerabil atenția spre suspecția și diagnosticul pacienților cu BRGE complicată cu ECM, iar în cele din urmă numărul de pacienți redirecționați pentru consultul chirurgului sau endoscopistului în vederea aprecierii tacticii medico-chirurgicale a crescut semnificativ.

Tabelul 2. Analiza statistică a frecvenței semnelor clinice esofagiene la pacienții cu ECM în cele 2 loturi de studiu

Simptome	Loturi			p_value (test)
	LOT de cercetare preoperator	LOT de control	LOT de cercetare postoperator	
<b>Pirozis</b>	51/61 (90.5%)	53/61(86.8%)	3/61(4.9%)	0.296 (Likelihood Ratio)
<b>Disconfort retrosternal</b>	28/61(45.9%)	14/61(22.9%)	1/61(1.6%)	
<b>Regurgitații</b>	25/61(40.9%)	16/61(26.2%)	0	

Din simptomatologia extraesofagiană, cel mai frecvent, ECM a fost asociată cu semnele otorinolaringologice (testul Linkelihood Ratio,  $p\_value = 0.403$ ), atestate în 19,67% (12 cazuri) în lotul de cercetare și 8,19% (5 cazuri) în lotul de control (tabelul 3) [7, p. 38].

Tabelul 3. Analiza statistică a frecvenței simptomelor atipice la pacienții din cele 2 loturi

Simptome	Loturi		p_value (test)
	LOT de cercetare	LOT de control	
<b>Semne atipice:</b>			0.403 (Likelihood Ratio)
Otorinolaringologice	12/61 (19.6%)	5/61 (8.19%)	
Cardiace	3/61 (7.1%)	2/61 (12.8%)	
Respiratorii	4/61 (6.5%)	2/61 (12.8%)	



În lotul de cercetare la toți pacienții „s-a căutat prezența patologiei esofagiene sau a JEG în arborele familial, astfel 7 (4,24%) pacienți au confirmat prezența rudelor de gradul I și II care au fost tratați pentru BRGE, 3 (1,83%) cazuri de asociere cu HH, 1 (0,61%) caz de AC esofagian, 4 (2,44%) cazuri de boală ulceroasă și achalazie 1 (0,61%) caz. Niciunul din pacienți nu a avut rude de gradul I sau II cu ECM documentat. În studiu, 37,7% (23 cazuri) din pacienți erau fumători, iar 42,62% (26 cazuri) au confirmat prezența stresului psiho-emoțional în viața personală (36,06%, 22 pacienți) sau la locul de muncă (63,94%, 39 pacienți) înainte de apariția primelor semne de boală. Astfel ECM clinic nu a manifestat nici-un semn specific, mai degrabă acesta a fost practic echivoc cu simptomatologia BRGE la toți pacienții incluși în studiu” [7, p. 38].

Patologia concomitentă s-a atestat la 1/4 din numărul total de pacienți implicați în lotul de cercetare (tabelul 4) [7, p. 39]. 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 IMC 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).

Prezența patologiilor concomitente precum HH și litiaza biliară au avut indicații operatorii în mod programat, iar rezolvarea chirurgicală a acestora de regulă era efectuată într-o ședință cu intervenția chirurgicală antireflux, fapt care a influențat nu doar timpul necesar actului operator, dar și sejurul pacienților în staționar (2-3 zile).

**Tabelul 4. Frecvența patologiilor concomitente în ECM în lotul de cercetare**

Patologia	Nr. de cazuri	Frecvența	Valoarea P
Hernii hiatale	26	42%	ns Fisher test = 0,003
Patologia cardio-vasculară (HTA, CMI, fibrilație atrială, infarct miocardic vechi)	4	6,55%	
Afecțiuni bronho-pulmonare cronice (bronșite cronice, pneumoscleroză, astm bronșic)	3	4,91%	
Litiaza biliară	8	13,11%	
Ulcerul gastroduodenal	4	6,55%	
Patologii hepatobiliodigestive (hepatite cronice, pancreatite cronice)	4	6,55%	
Patologie urogenitală	1	0,63%	
Obezitate	8	13,11%	

Patologiile asociate precum stenozele esofagiene, AC de esofag sau hemoragiile digestive superioare (HDS) din ulcerele Barrett sau Cameron (> 26% din lotul de cercetare, p\_value 0,005

test Chi-Square), în majoritatea situațiilor „au necesitat corecție medicamentoasă, compensatorie, cu scop de pregătire preoperatorie. Pregătirea preoperatorie a acestor pacienți a marcat necesitatea stringentă a serviciului terapie intensivă pentru corijarea parametrilor clinici și atingerea indicilor de operabilitate. Sejurul acestor pacienți în unitățile de profil a fost unul de durată (> 5-7 zile) atât în perioada preoperatorie, dar și în cea postoperatorie” [7, p. 39].

## 2.2 Examinările paraclinice generale

Toți pacienții incluși în proiectul de cercetare, cu scop diagnostic standard au fost supuși testelor de laborator și examinărilor paraclinice imagistice în vederea confirmării diagnosticului de BRGE complicat cu ECM [7, p. 39]. Examinările de laborator au fost efectuate în laboratorul biochimic al IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și au inclus multipli parametri sistemici: hematologici și biochimici realizați prin intermediul analizatoarelor automate și semiautomate:

- Analizatorul hematologic SYSMEX-1000 Japonia,
- Analizatorul de coagulare SYSMEX CS-2100i Japonia,
- Analizatorul automat Abbott ARCHITECT ci 8200 SUA.

Examinările paraclinice standard au inclus:

- analiza generală a sîngelui,
- analiza biochimică a sîngelui,
- determinarea grupei sanguine și Rh-factor,
- determinarea coagulogramei desfășurate,
- analiza generală de urină.

Diagnosticul de laborator a constituit etapa inițială de examinare a pacienților incluși ulterior în proiectul de cercetare și a fost efectuat în 100% cazuri.

Explorările funcționale au vizat sistemul cardiovascular (ECG cu probele funcționale la necesitate, Eco-Cordului) sau respirator (spirometrie) și au fost efectuate după indicații individuale sau cu scop de pregătire preoperatorie standard.

Conform apartenenței la proiectul de cercetare a membrilor grupului de îndrumare, unele investigații și intervenții le aparțin și au fost efectuate 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 Histopatologie SYNEVO).

Examinări paraclinice efectuate:

- EDS în lumină albă,
- EDS avansată: rezoluție înaltă *NBI*<sup>+</sup>, Near-Focus, cromoendoscopie,
- Examen histopatologic efectuat în colorații standard și specifice (albastru alcian),

- Examen imunohistopatologic,
- pH-metria diurnă,
- Esofagomanometria de înaltă rezoluție,
- Radioscopia baritată a JEG.

Examinările paraclinice sumare standard au servit la aprecierea statului somatic patologic al pacienților per ansamblu, precum și la depistarea comorbidităților și complicațiilor dezvoltate pe fundalul ECM, iar formele de diagnostic specific au vizualizat endoscopic și stabilit histopatologic diagnosticul cert de ECM, au apreciat tipul și severitatea RGE, precum și afectarea SEI [7, p. 36].

### 2.3 Endoscopia digestivă superioară

În ultimii ani progresul tehnic a dezvoltat imagistica endoscopică semnificativ, oferind tehnici avansate de endoscopie digestivă care permit evaluarea de ansamblu a formei și structurii organelor examinate, precum și detalieri microscopice ale structurii superficiale a mucoasei și arhitectonicii microvascularizației epiteliale. În cadrul proiectului de cercetare, în scop diagnostic EDS a fost folosită pentru examinarea esofagului, a JEG, a stomacului și pentru caracterizarea ECM, a leziunilor precanceroase și a cancerului precoce pe acest fundal. Au fost diferențiate 2 niveluri 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. 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. Examinarea endoscopică în lumină albă a constituit etapa primară de diagnostic, fiind ulterior urmată de endoscopia cu tehnici expert (figura 5). EDS a fost în toate cazurile efectuată pe turnul de endoscopie Exera III Olympus, cu aparate tip HQ, în cadrul LEDA, CM *Excellence*, de către chirurgul-endoscopist, dr. șt. med., Viorel Istrate.

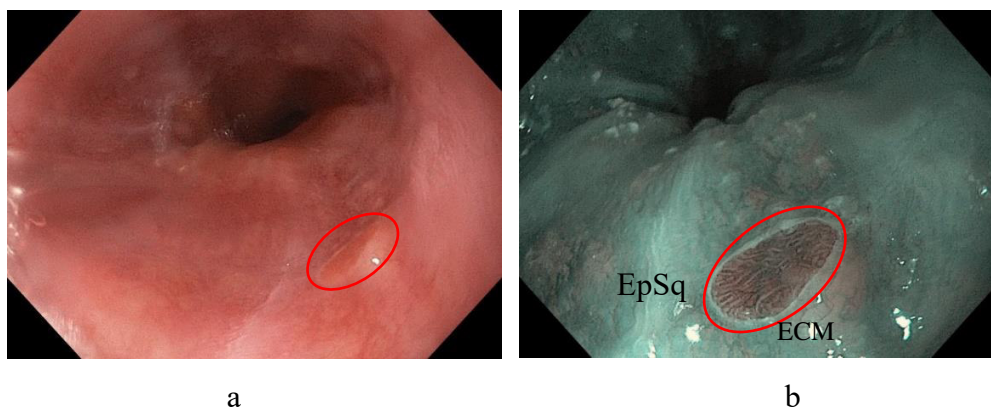


Figura 5. Examinarea endoscopică a ECM în regim:  
a) standard; b) expert (*NBI<sup>+</sup>*, *Near Focus*)

Etapa de bază a examenului endoscopic în patologia JEG a constituit standardizarea în determinarea endoscopică a poziției JEG și corelația ei cu JSC. Pentru aceasta s-au folosit următoarele criterii:

- Limita distală a venelor palisade,
- Limita proximală a pliurilor gastrice longitudinale,
- Distanța de la incisivi,
- Trecerea lumenului tubular al esofagului în lumenul sacciform gastric,
- Apexul unghiului Hiss.

Evaluarea JEG și a zonei subcardiale în retroflexie din stomac a reprezentat o etapă obligatorie a examenului endoscopic în toate cazurile. În cadrul acestei etape au fost atestate următoarele caracteristici:

- Prezența și caracteristicile manjetei musculo-mucosale a esofagului abdominal,
- Prezența și caracteristica valvulei Gubarev,
- Tonusul SEI,
- Starea și dimensiunile orificiului hiatal,
- Evaluarea conturului pilierilor diafragmali,
- Evaluarea macro- și microendoscopică a patologiei depistate conform protocolului de studiu.

Aprecierea gradului de incompetență a JEG s-a efectuat în baza clasificării Hill.

Sensibilitatea endoscopiei standard pentru diagnosticarea ECM este între 80-90%, iar în timpul examinării o atenție deosebită trebuie acordată depistării leziunilor preneoplazice și neoplazice precoce pe acest fundal. Criteriile de detecție în etapa endoscopiei standard au fost:

- Schimbarea de culoare (zone circumscrise mai pale sau roșii),
- Delineații și contururi pe fundal de mucoasă metaplaziată,
- Granulații, nodozități protruzive,
- Arii lejer subdenivelate sau excavate (ulcere).

Endoscopia avansată are ca sarcini caracterizarea leziunilor suspectate folosind tehnici speciale:

- Concretizarea conturului leziunilor,
- Aprecierea disregularităților în *pattern*-ul foveolar și tipizarea lui,
- Aprecierea disregularităților în *pattern*-ul vascular și tipizarea lui,
- Biopsierea sub ghidaj optic avansat a parcelelor cu cele mai avansate modificări endomicrostructurale.

Endoscopul cu rezoluție înaltă produce o imagine mai mare de 1 milion de pixeli comparativ cu endoscopul standard, care are o rezoluție de 100 – 400 000 pixeli (figura 6). Astfel, crește capacitatea de a decela modificări subtile ale mucoasei, ridicând nivelul sensibilității, specificității și acurateței în determinarea endoscopică a prezenței metaplaziei, displaziei și neoplaziei precoce [181].

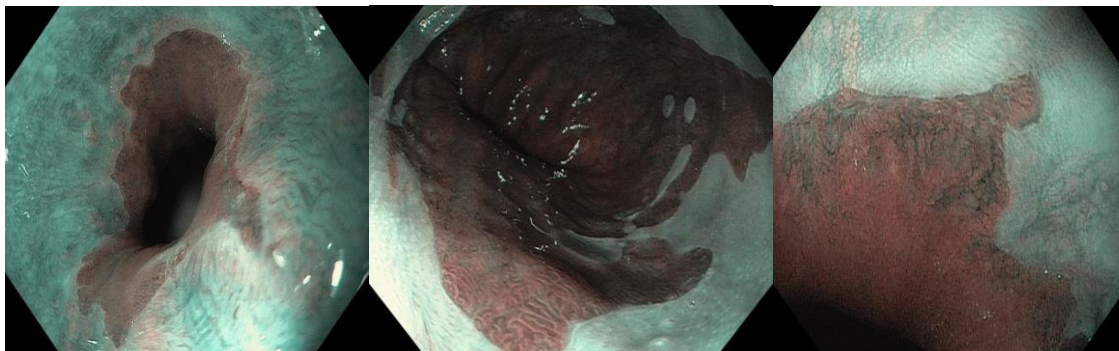


Figura 6. Examinarea ECM în regim *NBI*<sup>+</sup>

La examenul endoscopic, ECM „se recunoaște datorită aspectului tipic, când un segment de mucoasă de culoare roșu aprins” [3, p. 58] apare proximal JEG și înlocuiește epiteliul scuamos al esofagului, extins adiacent, de culoare roz-pală. Linia de demarcație poate fi avansată circular, față de JEG sau/și cu prelungiri în formă de „flacără”.

Evaluarea endoscopică a gradului de răspândire a ECM în suprafața mucoasei esofagiene s-a realizat conform criteriilor C&M Praga (extinderea circumferințială C și extinderea maximală a segmentului metaplaziat M (figura 7)).

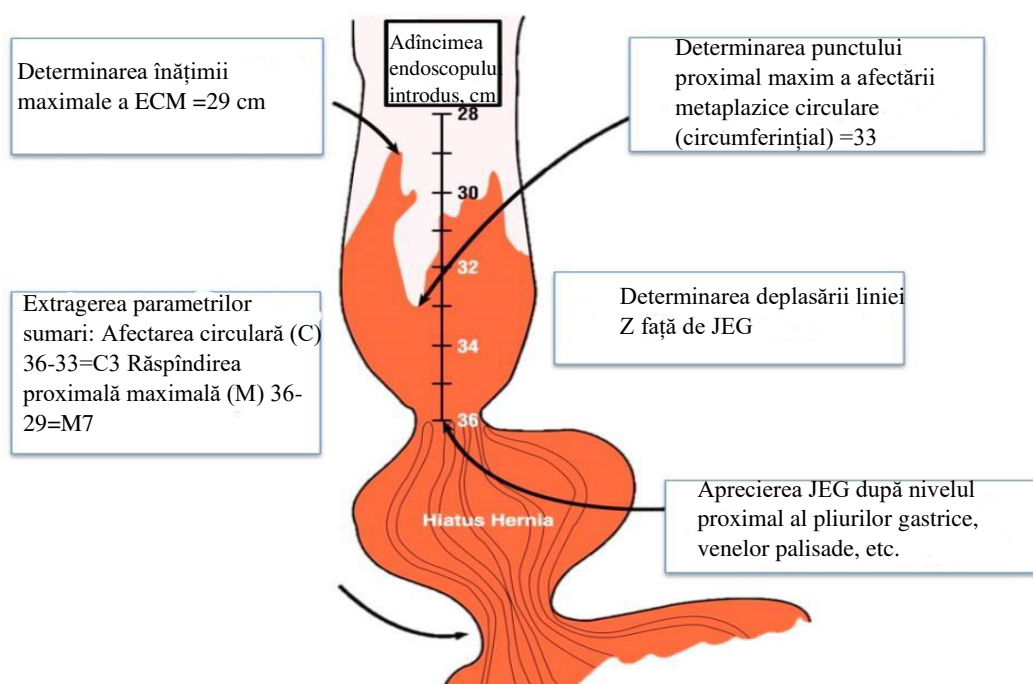


Figura 7. Criteriile C&M Praga, 2004.

Aceste criterii determină cu certitudine diferențierea clară a ECM conform extinderii circulare și maximale și totodată reprezintă criterii obiective pentru supravegherea pacienților la distanță. În unele cazuri la capitolul extinderea ECM s-a făcut referință și la clasificarea mai veche [3, pp. 62-63]:

- ECM cu segment lung (SS) >3cm,
- ECM cu segment scurt (SL) <3cm,
- ECM cu segment ultracurt (SUS) <1cm.

Anterior aceste noțiuni erau atribuite doar EB, actualmente, deoarece directivele internaționale fac diferența pe criteriul MG în ECM și MI în EB, acestea pot fi atribuite ca noțiuni comune.

Ca metodă de apreciere a structurii și funcționalității montajului fundoplicativ antireflux endoscopia a fost deasemenea folosită în două modalități: *proendoscopie* și *retroflexie de aparat în stomac*. (figura 8).

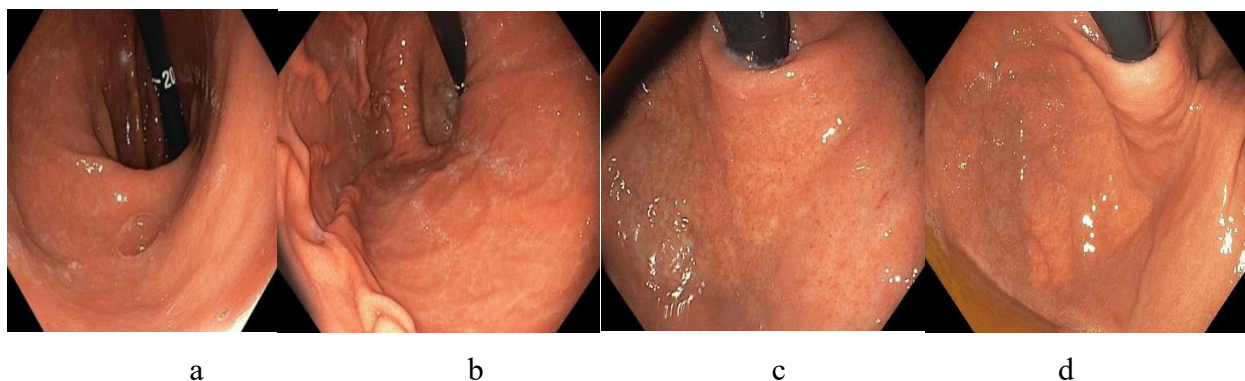


Figura 8. Examinarea endoscopică în retroversie a JEG  
a, b: incompetența SEI; c, d postfundoplicație

În cadrul lotului de cercetare examinarea endoscopică la nivel expert a permis vizualizarea *pattern*-ului foveolar (figura 9), făcând o concordanță între caracteristicile Guerllud [54, 62] și aspectele histopatologice.

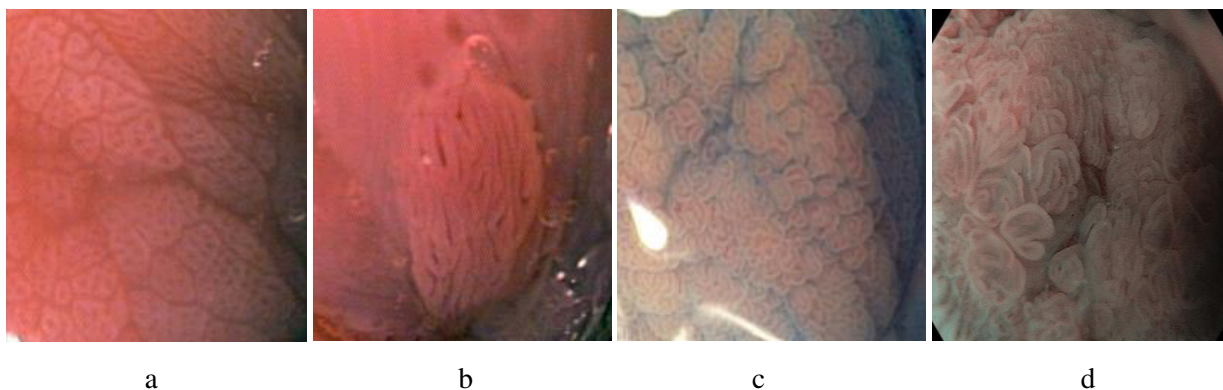


Figura 9. Clasificarea Guerllud. Aspect endoscopic.  
a) Tip I-Rotund, b) Tip II-Reticulat, c) Tip III – Vilos, d) Tip IV Crestat

Pentru detalierea aspectului superficial al mucoasei suspecte și determinarea precisă a extinderii în 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. Pregătirea mucoasei pentru cromoendoscopie a necesitat demucozare, pentru creșterea afinității colorantului cu mucoasa esofagiană. Coloranții au fost aplicați local în timpul procedurii endoscopice cu scop de facilitare a vizualizării arhitecturii microstructurale. Cromoendoscopia a constituit metoda adjuvantă în cazul pacienților care au efectuat primar o EDS în lumină albă. Metodele de colorare au fost standard. S-au folosit soluția Lugol 2% pentru determinarea extinderii ECM, soluție acid acetic 1,5% și soluție indigo carmină 0,5% pentru contrastarea *pattern*-ului foveolar și soluție metilen albastru 0,5 %, care manifestă tropism către celulele mucin-productive.

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 10)

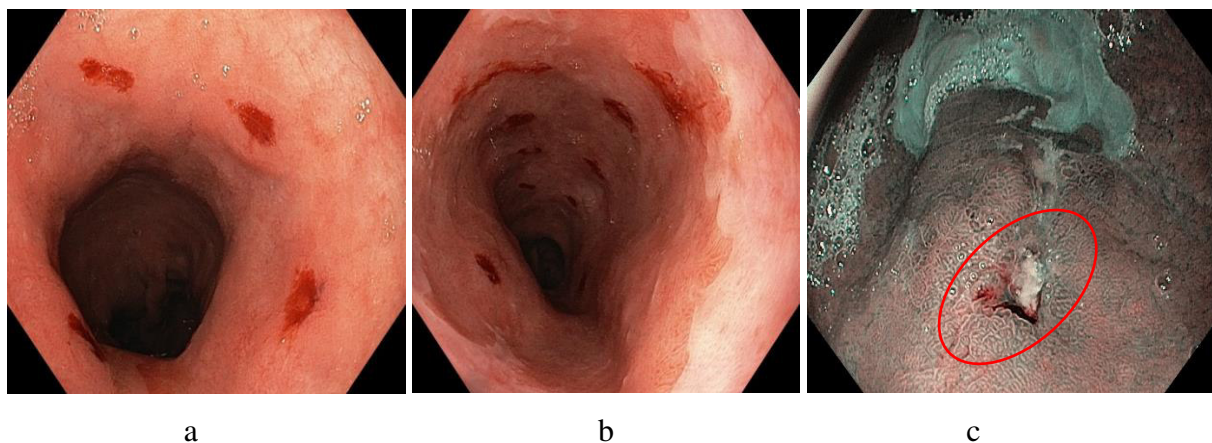


Figura 10. **Biopsia ECM: a, b) Protocolul Seattle în 4 cadrane; c) „target” - biopsie**

Pentru aprecierea histopatologică, leziunile de mucoasă metaplaziată au fost biopsiate utilizând forcepsul endoscopic FB-24K (Olympus, Japonia). Fragmentele recoltate au fost fixate în soluție de Formalină 10% timp de 24 ore.

În cadrul studiului, „leziunile inflamatorii asociate ale mucoasei esofagiene, evidențiate la EDS, s-au manifestat prin esofagite (57,7% în lotul de cercetare și 52,1% în lotul de control) și ulcerații (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 (tabelul 5) [7, p. 39].

Tabelul 5. Clasificarea Los Angeles în leziunile mucoasei esofagiene [189]

<b>Stadiul A</b>	Una sau mai multe leziuni limitate la pliurile mucoase, nu mai lungă de 5 mm fiecare.
<b>Stadiul B</b>	Una sau mai multe leziuni mai mari de 5 mm lungime, neconfluente.
<b>Stadiul C</b>	Leziuni de mucoasă confluențe pe mai puțin de 75% din circumferința esofagiană.
<b>Stadiul D</b>	Leziuni de mucoasă ce implică mai mult de 75% din circumferința lumenului esofagian.

#### 2.4 Examenul radiologic baritat

Radioscopia baritată fiind o metodă absolut necesară și indicată pentru diagnosticul afecțiunilor JEG, în lotul de cercetare, a fost aplicată în 98,3% (60 de cazuri). Aceasta a permis evaluarea modificărilor anatomice (ulcere, stricturi, stenoze, HH etc), dar și a dereglărilor funcționale ale esofagului (*clearance*-ul esofagian, RGE și dereglările de motilitate). Astfel, în cadrul studiului nostru, radioscopia baritată a demonstrat rezultate variate, dependente preponderent de patologia concomitentă. Cel mai frecvent au fost înregistrate: HH, RGE, strictura (cu sau fără ulcer) (figura 11). Chiar dacă nu are o sensibilitate bună pentru diagnosticul ECM, tranzitul baritat poate pune în evidență RGE și poate aprecia gradul acestuia, fie spontan, fie provocat prin manevrele specifice: poziția Trendelenburg sau manevra Valsalva. Menționăm că: „în absența complicațiilor (ulcer, strictură), singurul semn radiologic specific este aspectul fin reticular al mucoasei esofagiene, însă pentru a depista acest semn, este absolut necesară o radiografie calitativă cu dublu contrast și un specialist experimentat” [3, p.71].

Sensibilitatea acestei examinări rămâne scăzută pentru diagnosticul ECM.

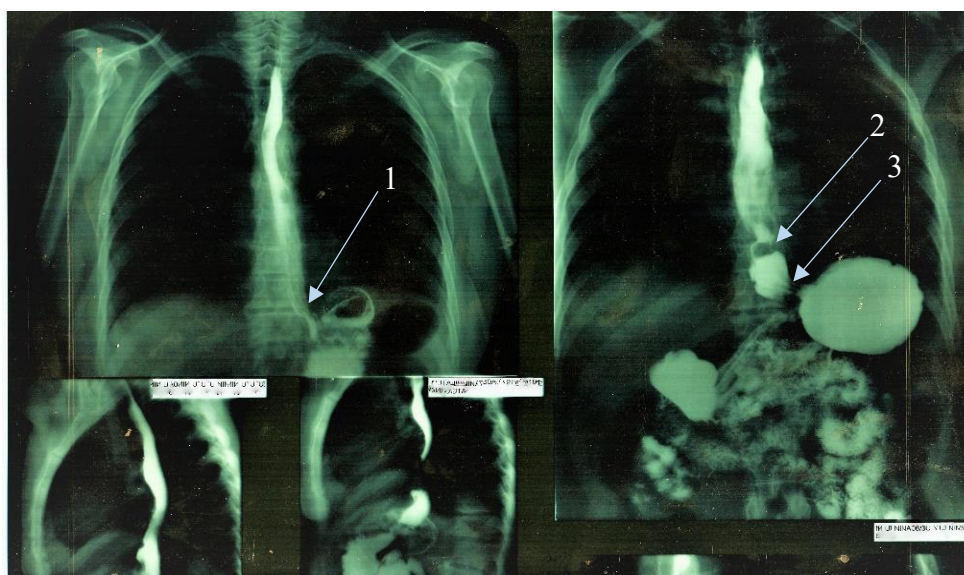


Figura 11. Aspect radiologic al ECM: 1) reticulare de mucoasă; 2, 3) asocierea HH



## 2.5 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 Departamentului de Histopatologie, Laboratorul medical SYNEVO.

Rezultatul histopatologic a fost cel care a decis atitudinea medico-chirurgicală a pacienților incluși în studiu.

Tipul colorației preparatelor histopatologice au fost: hematoxină-eozină (H&E) standard și colorația cu Albastru Alcian (figura 12) și s-au aplicat pentru 100% cazuri din pacienții lotului de cercetare. Colorația „Albastru Alcian este una specifică pentru ECM și celulele *goblet*, care prin componentul său bogat mucinos, oferă o afinitate bună colorantului și permite o vizualizare clară a celulelor caliciforme. Marimea optică pentru examinarea preparatelor histopatologice a reprezentat ajustările standard, realizate cu microscopie electronice Leica ICC 50 E, FusionOptics™, unghi de convergență: 10°, factor de mărire: 6:1, Zoom: 4×–40×” [7, p. 40].

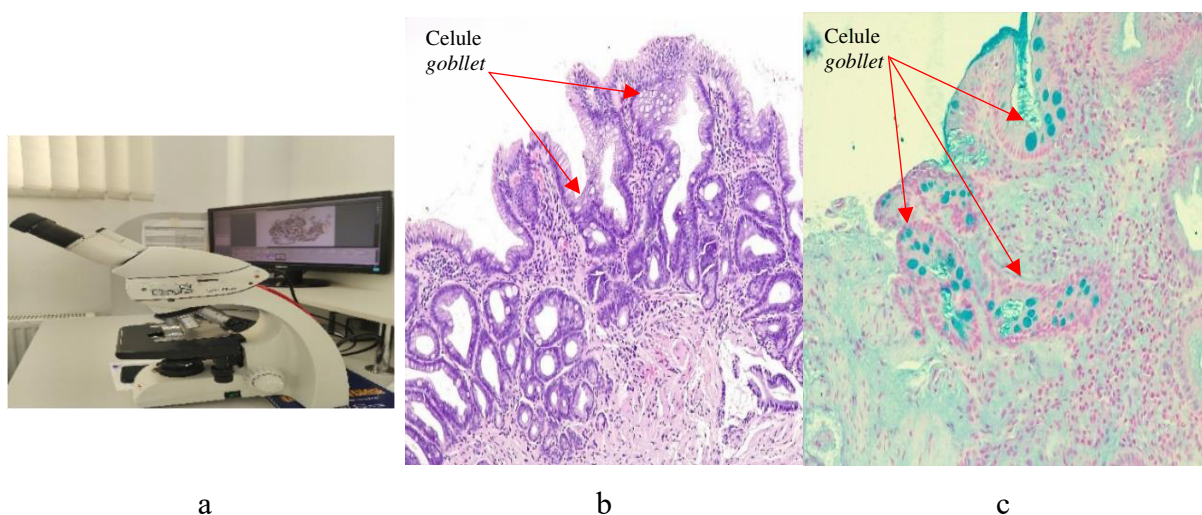
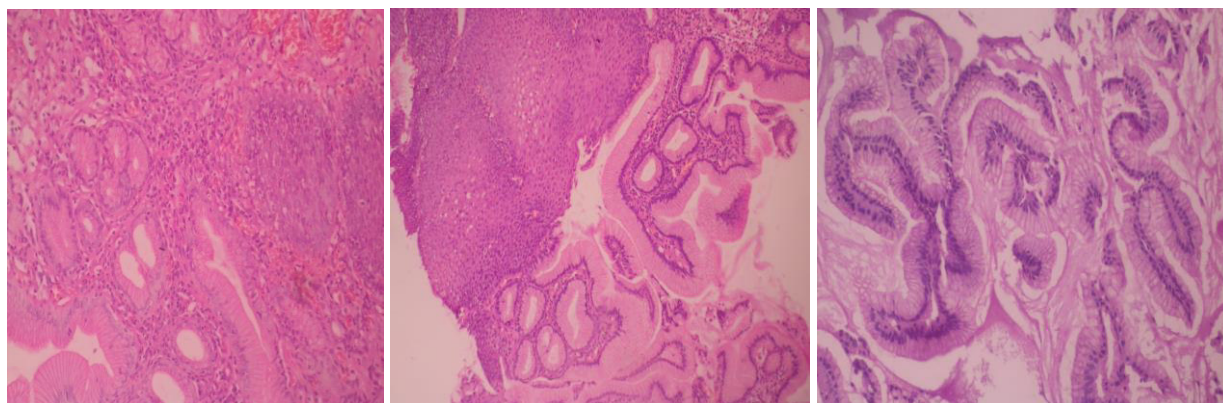


Figura 12. Examenul histopatologic al ECM:

a. Microscop Leica ICC 50 E, FusionOptics™,

b. colorația H&E, pgf. 10x0,25, c. colorația Albastru Alcian, pgf. 10x0,25

O atenție deosebită s-a acordat interpretării histopatologice a ECM prin prisma celor trei tipuri de epitelii descrise primar în 1976 de Paull A., Trier SJ și colab. [3, p. 60]: joncțional, fundic sau intestinal (figura 13), dar și modificărilor histopatologice patognomonice pentru un ECM cu progresie neoplazică – modificările displazice.



a

b

c

Figura 13. Tipurile histopatologice de metaplazie a mucoasei esofagiene, colorația H&E, pgf. 10x0,25:

a. Epiteliu tip fundic, b. Epiteliu tip joncțional, c. Epiteliu tip intestinal

Din punct de vedere morfologic, displazia a fost definită ca epitelium neoplasic care este limitat la membrana bazală. Există mai multe tipuri de displazie în ECM, iar gradele de displazie în cadrul studiului au fost analizate și discutate prin prisma clasificării de la Viena [190] (tabelul 6).

Tabelul 6. Formele de displazie conform clasificarea de la Viena

Clasa	Caracteristicile histopatomorfoloigice
1	Nu există displazie
2	Indefinită pentru displazie
3	Neoplazia intraepitelială de grad scăzut (adenom de grad scăzut/displazie)
4	Neoplazia intraepitelială de grad înalt (adenom de grad înalt/displazie, carcinom neinvaziv sau suspiciune de carcinom invaziv)
5	Invadarea neoplaziei epiteliale (carcinom intramucosal, carcinom submucosal sau dincolo de submucoasă)

**Displazia negativă** în ECM a fost confirmată în cazul în care mucoasa a prezentat doar modificări reactive și regenerative datorate inflamației și traumatismului RGE. Pentru diferențiere, în displazie, a fost necesară examinarea glandelor din profunzime sau a criptelor care în acest caz au un grad mai mare de aglomerare și hiperchromazie nucleară, mărire în dimensiune și pleomorfism, în special specifice MI (deoarece nucleele celulelor intestinale epiteliale sunt în mod normal mai mari și hiperchromatice comparativ cu celulele epiteliale de tip gastric). Gradul de maturizare a celulelor superficiale a reprezentat o caracteristică histologică importantă, deoarece în inflamațiile cronice acestea sunt nestratificate și au nucleele situate bazal fără pierderi de

polaritate. În mod obișnuit, în epiteliul reactiv, atipia citologică este uniformă pe tot specimenul de biopsie fără dovezi ale unei tranziții abrupte.

Noțiunea **indefinit pentru displazie** a fost stabilită în cazul în care atipia văzută nu putea fi catalogată în mod clar ca negativă. Epiteliul în acest caz prezenta modificări reactive/regenerative severe cu caracteristici citologice care se pot confunda cu DGM. De obicei, cauza dificultății de diagnosticare este inflamația severă, cu toate acestea, această categorie poate fi utilizată și în cazul în care există alți factori limitativi, cum ar fi artefactul de strivire, orientarea necorespunzătoare sau biopsiile mici, care împiedică diagnosticul echivoc de displazie.

În **DGM** (figura 14 a), nucleele sunt hiperchrome, mărite și stratificate. Această schimbare se extinde pînă la celulele epiteliale de suprafață. Prin urmare, există o pierdere de maturare a suprafeței cu o ușoară pierdere de polaritate a nucleului celulelor, fără dovezi de atipie nucleară severă și nici o aglomerare semnificativă a glandelor.

În **DGA** (figura 14 b), crește masa nucleară, se pierde polaritatea, apare un pleomorfism nuclear marcat, deseori cu stratificare nucleară la suprafața luminală și o activitatea mitotică de suprafață bine manifestată. Modificările arhitecturale în glande sunt de asemenea prezente cu aglomerări și ramificații, dar nu în măsura în care se observă într-un AC.

Un tip nou de displazie recunoscută astăzi este **displazia foveolară** sau nonadenomatoasă și care este în general de grad înalt. Aici celulele, spre deosebire de tipul intestinal, care au nucleee alungite asemănătoare creionului, în tipul foveolar de displazie, nucleele sunt rotunde și localizate bazal, cu o citoplasmă eozinofilă sau mucinoasă abundentă [191]. Pleomorfismul nuclear este minim, deși nucleele pot fi proeminente, ceea ce face dificilă distingerea acestei displazii de mucoasa reactivă (figura 14 c). O caracteristică importantă în diferențierea modificării reactive față de displazia foveolară este implicarea mucoaselor pe grosimea totală în displazia foveolară, spre deosebire de implicarea suprafeței în schimbarea reactivă secundară refluxului.

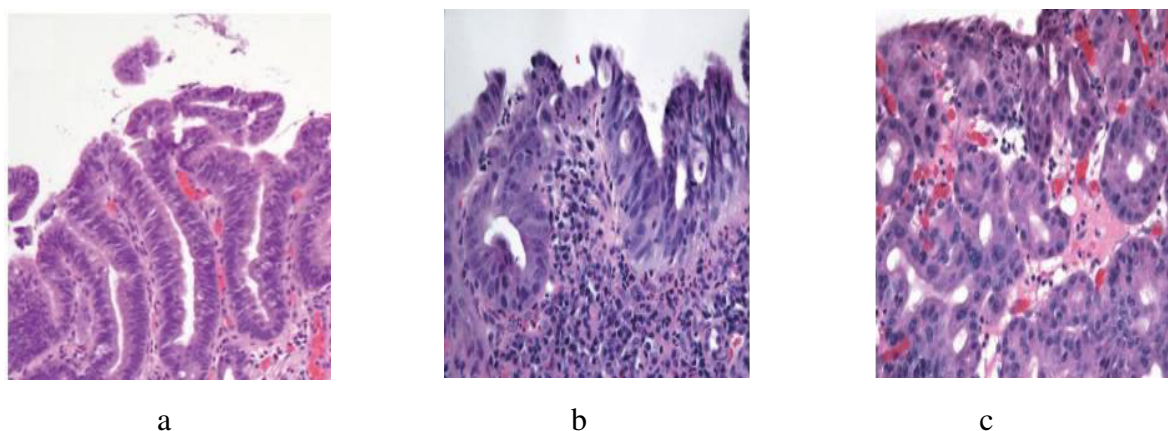


Figura 14. **MI cu displazie asociată: a) DGM, b) DGA, c) Displazie foveolară** [191]

Diagnosticul de AC intramucosal în biopsiile cu displazie pentru ECM a constituit o provocare, aceasta a condus la recunoașterea unui număr de trăsături histologice considerate

suspecte pentru AC intramucosal. Acestea include: glandele displazice dilatate cu resturi necrotice, creșterea solidă sau cribriformă, modificările specifice DGA, celulele neutrofile și glandele displazice de grad avansat care invadează în mucoasa scuamoasă superficială [192]. În studii valoarea predictivă a acestor caracteristici a fost examinată într-o serie de biopsii preoperatorii asociate cu eșantioane esofagectomice ulterioare. Riscul de AC crește semnificativ dacă au fost observate două sau mai multe dintre aceste caracteristici [193]. Prezența a trei sau mai multe glande dilatate cu resturi necrotice s-a dovedit a fi un predictor independent al AC la rezecție.

## **2.6 Examenul imunohistochimic**

În clinică, examenul morfopatologic în ultimii ani a fost completat de examinarea imunohistochimică a pacienților, și asta pentru că metoda nu este disponibilă în țară, 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, iar evaluarea expresiei acestora pe un număr mai mare de pacienți, chiar și în proiectele de cercetare necesită semnarea unor contracte de colaborare sofisticate cu instituții internaționale, avizuri de la comitetele de etică, iar acestea în realizare necesită efectiv și timp.

Examinarea imunohistochimică a fost realizată în cadrul Laboratorului medical SYNEVO or. Chișinău, Republica Moldova prin colaborare cu instituțiile de parteneriat din or. Timișoara, România. Aparatajul utilizat pentru examinările imunohistochimice:

- Aparatul de imunohistochimie Benchmark Ultra (Ventana) – un sistem complet automat pentru optimizarea eficienței și reducerea timpului de procesare a probelor,
- Histoprosesor de țesuturi Excelsior (Thermo),
- Microtom HM 325 (Thermo),
- Sistem de colorare automată HMS70 (Microm).

Având în vedere rata scăzută a progresiei neoplazice în MI și limitările inerente ale programelor curente de supraveghere endoscopică, a existat mult timp interesul de identificare a biomarkerilor de risc la pacienții Barrett. În cadrul proiectului nostru, utilizând datele de literatură, am creat un panou de biomarkeri pentru examinare imunohistochimică a pacienților în perioada pre- și postablație a mucoasei metaplaziate a esofagului distal. 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 (Anexa 7, figura 15).

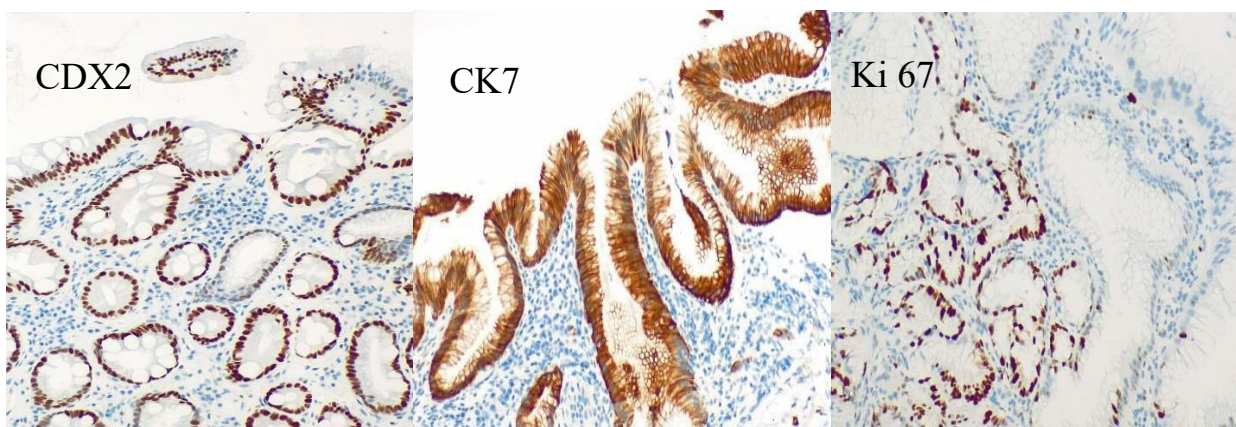


Figura 15. Diagnosticul imunohistochimic în ECM cu MI, colorația imuno: CDX2, CK 7, Ki 67, pgf. 20x0,25

Utilizarea markerilor imunohistochimici pentru evaluarea riscului de progresie neoplazică a MI și a ECM în general, astăzi, nu a atins nivelul de cercetare pentru a fi implementat în practica clinică. Experiența noastră în acest sens o considerăm modestă pentru a fi recomandată, însă cu siguranță utilă.

În timp mulți biomarkeri au fost studiați pentru pacienții cu ECM, 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.

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 studiu 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 65 - Anexa 8). 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).

### 2.7 Examinarea pH-metrică diurnă.

În cadrul studiului, pH-metria esofagiană, realizată cu utilizarea aparatului Orion II, MMS, Olanda (figura 16 a) și manometria esofagiană cu aparatul Solar GI HRM MMS, Olanda (figura 17 a) 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 [7, p. 40].

În cadrul studiului pH-metria a fost efectuată standard, „plasînd un electrod de măsurare a pH-ului la 5 cm deasupra marginii superioare a SEI, determinate manometric și fiind conectat la un dispozitiv electronic de stocare a datelor. Metoda a măsurat timpul de expunere a mucoasei esofagiene la sucul gastric, capacitatea esofagului de a curăța refluxul gastral” [3, p. 85], prin corelare cu simptomele pacientului (figura 16 b).

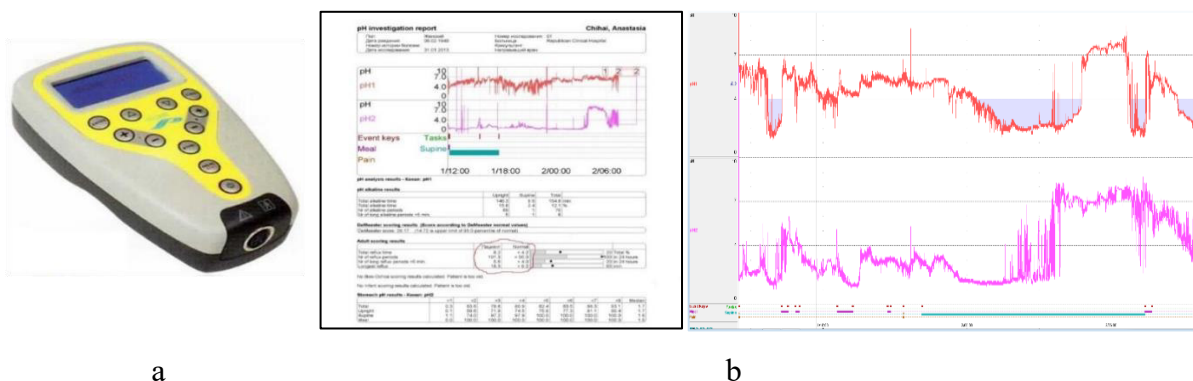


Figura 16. a) pH-metru Orion II, MMS, Olanda; b) Examinarea Ph-metrică a BRGE.

Menționăm că, conform protocolului standard de examinare prin pH-metrie diurnă la fiecare pacient au fost „necesare 24 h pentru ca toate măsurile să fie făcute de-a lungul unui ciclu circadian complet. Aceasta permite măsurarea efectului unor activități fiziologice, precum alimentația și somnul asupra RGE” [3, p. 85].

Pentru evaluarea secreției gastrice la pacienții incluși în studiu au mai fost necesare alte două criterii: frecvența episoadelor de RGE și durata lor. Toate datele au fost prelucrate computerizat cu ajutorul unor programe speciale și ulterior evaluați parametrii scorului DeMeester [3, p. 85]:

- numărul de episoade de reflux în 24 de ore (refluxuri/24 h),
- numărul de episoade de reflux mai lungi de 5 min (refluxuri /24 h),
- durata celui mai lung episod de reflux (min),
- procentul din perioada de monitorizare cu pH mai mic de 4 (timp total, % din 24 h),
- procentul din perioada de monitorizare cu pH mai mic de 4 în clinostatism (% din 24 h),
- procentul din perioada de monitorizare cu pH mai mic de 4 în ortostatism (% din 24 h).

Formula simplificată pentru notarea fiecăreia dintre cele șase variabile este următoarea:

$$\text{scor evaluat} = \frac{X-A}{SD} + 1$$

unde: X este valoarea de detecție,

A este valoarea medie și

SD este abaterea standard pentru fiecare variabilă.

Această formulă apreciază fiecare componentă a înregistrării de 24 de ore în funcție de fiabilitatea înregistrării. Scorul compus poate fi obținut adăugând scorurile calculate pentru fiecare din cele șase componente. Un scor mai mare de 14,72 este considerat anormal, 14,72–50 este considerat BRGE ușoară, 51–100 este considerat BRGE moderată, și mai mare de 100 este considerat BRGE severă [194].

PH-metria diurnă tradițională citată mult timp standard de aur în diagnosticul BRGE considerăm că astăzi suferă limitări în ceea ce privește detectarea RGE cu un pH mai mare de 4, atunci când conținutul refluat pătrunde în stomac neutralizat de alimente sau medicamente antisecretorii sau și de un conținut alcalin determinat de refluxul duodeno-gastric. Acesta reprezintă un moment deosebit de important pentru pacienții cu ECM, în dezvoltarea căruia un factor etiologic posibil îl constituie și mediul alcalin. Odată cu apariția pH-metriei prin impedanță acest moment pare să fie rezolvat, iar metoda să devină indispensabilă diagnosticului BRGE. În cadrul studiului nostru această metodă din cauza inaccesibilității tehnice nu a fost utilizată. Potențialul și importanța acesteia urmînd a fi apreciată ulterior în alte studii de cercetare.

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

## 2.8 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*) are un număr crescut de senzori situați la o distanță mai mică unii față de alții și dispune de o acuratețe diagnostică mai mare (figura 17).

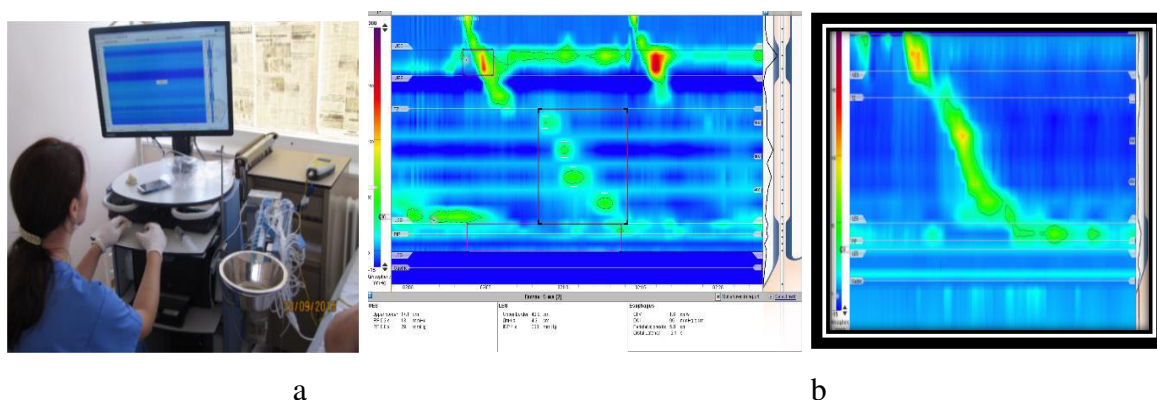


Figura 17. a) Manometru de înaltă rezoluție Solar GI HRM MMS, Olanda  
b) Rezultatele manometriei în BRGE

Manometria esofagiană în cadrul studiului a utilizată *HRM* cu „transductori electronici sensibili la presiune, localizați într-un cateter cu 24 orificii laterale prin care o pompă pneumo-hidraulică perfuzează apă și este atașat la transductori externi. Orificiile laterale sunt situate la

aceiași nivel, la 90° unul de celălalt, la interval de 1 cm și sunt orientate radial unul de celălalt, pe circumferința cateterului. Acest tip de cateter a fost folosit și pentru măsurarea tridimensională a vectorului de volum a SEI” [3, p. 82]. *HRM* încorporează pînă la 36 de senzori de presiune, iar datele *HRM* sunt transformate în parcele spațio-temporale dinamice, fără sudură - prin algoritmi avansați de *software*. Cateterele *HRM* cu impedanță (*HRIM*) încorporează senzori de impedanță între senzorii de presiune circumferențială de înaltă rezoluție, permițînd evaluarea concomitentă a tranzitului bolului alimentar în raport cu modificările manometrice.

Pentru realizarea procedurii toți pacienții au fost supuși unui protocol standard după cum urmează: pacienților s-a interzis „alimentația și hidratarea timp de 6 ore pînă la investigație. În timpul procedurii cateterul se introduce prin nas, apoi esofag, pînă cînd dispozitivul cu primele 4 orificii dispuse radial ajung în stomac. Se determină presiunea bazală intragastrică, apoi cateterul este retras cîte 0,5 cm și la fiecare pas se înregistrează presiunea. Pe măsură ce senzorul de presiune străbate JEG, creșterea presiunii deasupra nivelului JEG sugerează marginea inferioară a SEI. Punctul de inversiune respiratorie este identificat acolo, unde excursiile pozitive ce apar în abdomen în timpul inspirului, se schimbă cu excursiile negative din torace. Punctul de inversiune respiratorie reprezintă poziția hiatusului diafragmatic și este punctul de referință față de care se măsoară amplitudinea presiunii SEI și lungimea porțiunii SEI expusă presiunii abdominale. Pe măsură ce senzorul de presiune este retras din lumenul esofagului, limita superioară a SEI este stabilită; din acest moment, presiunea scade pînă la nivelul obișnuit al presiunii din esofag. Prin aceste măsurări ale presiunii sunt determinate lungimea porțiunii abdominale și lungimea totală a SEI” [3, p. 83]. Volumul circumscris de imaginea tridimensională a SEI și vectorul volum, integrează valorile presiunii exercitate asupra întregii lungimi și circumferințe a sfîncterului. Calcularea acestui vector permite manometriei identificarea unui sfîncter mecanic defectuos în comparație cu tehnicile standard.

Diagnosticul incompetenței SEI se realizează prin confirmarea de:

- presiunea medie a SEI < 6 mm Hg,
- lungimea medie a SEI expusă la presiunea pozitivă din abdomen  $\leq 1$  cm,
- lungimea totală a SEI  $\leq 2$  cm.

Un protocol manometric standard constă într-o perioadă de așteptare, de bază, care durează cel puțin 30 de secunde, urmată de o serie de 10 înghițituri de apă (de temperatura camerei) de 5 ml în poziția înclinată a pacientului. Tipurile de motilitate în timpul înghițiturii oferă informații valoroase despre contractilitatea esofagiană și relaxarea SEI ca răspuns la trecerea bolusului lichidian. Diagnosticul unei tulburări de motilitate esofagiană necesită evaluarea presiunii de relaxare integrate (IRP), a funcției contractile și a presiunii.



Presiune de relaxare integrată IRP este o măsură a relaxării deglutitive a SEI în perioada de 10 secunde după o înghițire, bazată pe patru secunde din cea mai mică presiune axială medie, continuă sau discontinuă. Astfel, IRP este o valoare metrică importantă pentru aprecierea relaxării JEG.

Evaluarea *HRM* a funcției contractile esofagiene se bazează pe capacitatea contractilă distală (DCI), latența distală (DL) și integritatea peristaltică. DCI măsoară puterea peristaltismului în esofagul muscular neted și este determinată prin însumarea presiunilor care depășesc 20 mmHg a mușchiului neted, până la nivelul proximal al JEG. Valorile DCI sunt calculate ca unități de mmHg. Conform clasificării Chicago v4.0, un DCI mai mare de 8000 mmHg indică o hipercontractilitate, în timp ce valorile DCI sub 450 mmHg semnifică un peristaltism slab, iar valorile sub 100 mmHg reprezintă o înghițire nereușită. Valorile DCI normale cuprind între 450 și 8000 mmHg, deși valorile la limita superioară a valorilor normale (5 000 până la 8 000 mmHg) pot indica un grad de intensitate contractilă crescută. Latența și integritatea peristaltică trebuie evaluate numai în contextul valorilor unui DCI mai mari de 450 mmHg.

DL este o măsurare a timpului de la începutul deschiderii sfincterului esofagian superior (SES) indusă de înghițire până la apariția contracției esofagiene la punctul de decelație contractilă (PIP). O înghițire este considerată prematură sau spastică dacă DL este mai mică de 4,5 secunde. Valorile DL la limita normală (de exemplu, 4,5 până la 5,5 secunde) pot indica o tulburare spastică în evoluție.

Integritatea peristaltică este evaluată prin prezența întreruperilor spațiale sau a decalajelor în contracția peristaltică dintre SES și JEG sub un contur izobaric de 20 mmHg. Conform clasificării Chicago v4.0, pauzele mai mari de 5 cm indică un peristaltism fragmentat.

Valorile manometrice preoperatorii în comun cu rezultatele pH-metriei preoperatorii au determinat tipul de manșon antireflux necesar, iar „valorile manometrice postoperatorii au servit drept criterii de apreciere a eficacității intervențiilor chirurgicale antireflux” [7, p. 40].

## **2.9 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 până 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 *GERD HRLQ* 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

Simptomatologia ECM necomplicat și a BRGE este în mare măsură similară (pirozis, regurgitații, odinofagie), cu excepția fazei complicațiilor: ulcer, stenoză, hemoragie sau degenerare malignă [3, p. 70]. Astfel, ca moment crucial, de precauție în vederea stabilirii diagnosticului precoce de ECM este depistarea și supravegherea pacienților cu BRGE [3, 64, 80].

Există două forme principale de BRGE: boala de reflux erozivă (BRE) și boala de reflux non-erozivă (BRNE), iar cea din urmă, rămânând ocultă clinic mult timp, cuprinde majoritatea pacienților (< 70%). Acest fapt creează costuri estimativ mari pentru un program de supraveghere de ansamblu al tuturor pacienților. Pe de altă parte acești pacienți, fiind nediagnosticsați, sunt potențiali pentru dezvoltarea diverselor complicații prin ECM, complicații care în cele din urmă vor cere efectiv cheltuieli mult mai mari în vederea tratamentului. În lotul nostru de cercetare > 80% (51 pacienți) prezentau semne intermitente ale BRGE, iar în lotul de supraveghere > 85% (53 cazuri) din pacienți (tabel 7). Cea mai mare parte din ei în crizele algice chiar administrau tratament medicamentos desinestător, amânând în timp adresarea la medicul specialist.

Astfel toți pacienții din lotul de cercetare erau cunoscuți cu semnele RGE mai mult de 8,3±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. Metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană este mai frecventă la bărbați, decât la femei, cu un raport de 3:1, vârsta medie de diagnosticare conform datelor de literatură este diferită: între 55 și 63 de ani [71, 169, 170]. Totuși, aceasta poate să apară și la copii [169]. Surprinzător, în cadrul studiului, vârsta medie a pacienților incluși în lotul de cercetare a fost de 45,12±1,72 ani (95% CI 40,72 - 47,26) cu afectare preponderentă a sexului masculin.

Tabelul 7. Exprimarea clinică a pirozisului la pacienții cu ECM în studiu

		Lot		Total	Valoare P ns (Fisher) = 0,003
		1 Lot de cercetare	2 Lot de supraveghere		
Pirozis	Da	51 83,6%	53 86,8%	107 85,2%	
	Nu	7 16,6%	22 13,3%	29 29,2%	
Total		61 100,0%	61 100,0%	122 100,0%	

Rezultatele studiului nostru au permis să evaluăm rata extinderii, adică a răspândirii procesului metaplastic în timp în suprafața mucoasei esofagiene, doar în cazul pacienților la care histopatologic a fost demonstrată MG și aceștia au fost pacienții care au acceptat programul de tratament conservativ și monitorizare endoscopică și care au accedat în lotul de supraveghere. În

ariile metaplazice cu extindere  $\geq 1$  cm de MG și în ariile cu MI cu/fără asocierea displaziei, în cazurile de AC precoce stabilit preoperator s-a intervenit prin diverse tehnici de ablație și mucosectomie, iar pacienții au constituit lotul de cercetare. Durata supravegherii în cadrul studiului a fost de  $4 \pm 1,03$  ani (95% CI 3,89-5,38), cu reexaminare endoscopică și biopsiere din cicatricile atipice 1 dată/an. În această perioadă în lotul de supraveghere, la 17 (27,86%) pacienți, s-a constatat o extindere în suprafață a leziunilor metaplazice de  $0,39 \pm 0,28$  cm (95% CI 0,2-0,9). În 2 cazuri s-a constatat formarea leziunilor nodulare (în ambele cazuri cu tratament conservativ intermitent). La acești pacienți s-a aplicat rezecția endoscopică de mucoasă cu speciemene R0, *en bloc*, postoperator histopatologic indefinite pentru displazie ambele. În 72,13% din cazuri (44/61 pacienți, ns Fisher p\_value=0,001) suprafața metaplaziei a fost constantă pe toată durata supravegherii. 13 pacienți (21,31% pacienți, ns Fisher p\_value=0,001) au dezvoltat esofagite stadiul A Los Angeles, deasemenea asociat cu tratament conservativ intermitent. În literatura de specialitate nu am constatat studii care ar analiza dependența răspîndirii ECM în suprafața mucoasei esofagiene și apariția complicațiilor ECM determinată de intensitatea RGE și nici metode clinice și paraclinice care ar stabili riscul apariției complicațiilor (stenoză, ulcer, hemoragie, neoplazie) la bolnavii cu ECM afectați de BRGE. Spre această analiză am fost ghidați de ipoteza apariției AC pe ECM prin succesivitatea clasică: metaplazie-displazie-AC cu mici excepții a oncogenezei *de novo* [191], iar creșterea gradului de răspîndire a metaplaziei esofagiene deși s-ar parea că este neînsemnată (aceasta e mai mult o cauză a timpului scurt de supraveghere vs dezvoltarea modificărilor displazice) o considerăm dependentă de RGE.

Deși RGE cel mai frecvent se complică cu esofagite, în studiu tot mai frecvent au fost diagnosticate ulcerele JEG. Per ansamblu, 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 [195]. În lotul nostru de cercetare ulcerul Barrett a fost atestat în 4 cazuri, (p\_value 0,001 Fisher test (toate atestate pe MI)). Important că într-un caz debutul maladiei a marcat numai câteva luni, avînd o evoluție rapidă cu complicații, iar în alt caz durata RGE a fost de peste 5 ani. În cazurile cu ulcer pacienții nu au urmat un tratament sistematic anterior, complicația prin ulcerul Barrett fiind diagnosticată primar, iar prezența recidivelor de HDS din ulcer au direcționat 2 pacienți spre tratament complex hemostatic în condiții de staționar și intervenție chirurgicală antireflux pentru BRGE, iar în 2 cazuri asocierea cu stenozele postinflamatorii pe fon de ECM a necesitat tratament chirurgical prin rezecție de esofag și esofagoplastie.

Stenoza esofagiană de tip inflamator sau cancerosă asociată ECM se manifestă prin disfagie de diferite grad, ca prim semn. Circa o treime din pacienții cu AC esofagian dezvoltat pe bază de ECM se prezintă cu stenoză tumorală în stadiu avansat, fără să fi acuzat simptome de RGE [3, p.

70]. În lotul nostru de cercetare 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 marcată.

Penetrația și fistulizarea sunt complicații tardive, frecvent asociate malignizării depășite. În literatura de specialitate acestea sunt descrise rar pe fundalul, sau în evoluția ECM, dat fiind faptul că or sunt anticipate prin rezolvarea în timp oportun a bolii sau momentul de apariție al complicației nu are o bază dovedită (perioada de supraveghere, documentare histopatologică) de proveniență din ECM. Acest fapt fiind dedus din afirmațiile subiective ale pacientului.

### 3.2 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.

În baza studiului am constatat că examenul endoscopic în ECM determină următoarele criterii: prezența ECM și lungimea segmentului de metaplazie în esofagul distal; aprecierea formei extinderii metaplaziei circumferințială (criterial C) și 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 epitelului metaplaziat (tipizarea, *pattern*-ul foveolar și *pattern*-ul vascular, delineații, sub- și supradenivelări, formațiuni granulare și nodulare) suspectând, confirmând sau excluzând stigmat de DGM, DGA, neoplazie precoce și neoplazie invazivă.

Utilizarea EDS în lumină albă în cadrul studiului a constituit etapa inițială în evaluarea endoscopică a JEG și a segmentelor adiacente și o considerăm abordarea standard recomandată în prezent – **detecția** (figura 18, a).

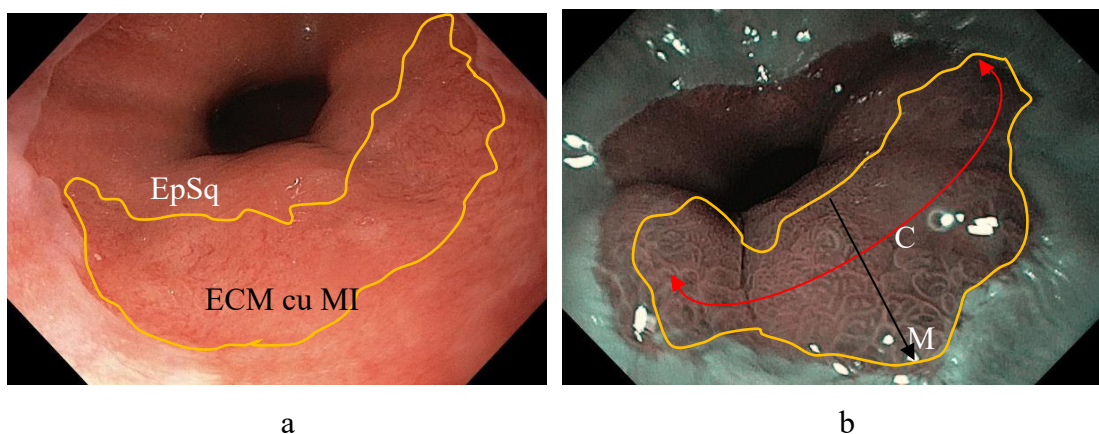


Figura 18. Criteriile C&M Praga pentru ECM în regim:

a) EDS lumină albă; b) EDS *NBI*<sup>+</sup>, pitpattern expert evaluare

EDS în lumină albă doar suspectă schimbările patologice fine, apreciind schimbările de

culoare, de microstructură sub/supradenivelări, avînd o sensibilitate scăzută pentru detalierea foveolară și microvasculară. Etapa de caracterizare este prerogativa imagisticii avansate în EDS. Standardul internațional actual recunoscut pentru evaluarea endoscopică a extinderii metaplaziei columnare în esofagul distal este reprezentat de criteriile *Praga C&M* (figura 18, b) [41, 196].

Conform clasificării C&M Praga, răspîndirea ECM în suprafața mucoasei esofagiene, în lotul de cercetare a fost următoarea (tabelul 8):

**Tabelul 8. Repartiția pacienților în lotul de cercetare conform criteriile 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							

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 în mucoasa esofagiană. Lungimea maximă a ECM a fost de 13 cm. Forma răspîndirii al ECM, precum și gradul de răspîndire a acestuia în cadrul studiului au fost repartizate conform tabelul 9.

**Tabelul 9. Caracteristica endoscopică a ECM la pacienții din lotul de cercetare**

Lungimea segmentului ECM	Tipul ECM			Numărul de cazuri	Valoare P
	Circular	„în limbi de flacără”	Combinat		
Pînă la 1 cm	5 (8,19%)	14 (22,95%)	2 (3,27%)	21 (34,42%)	P_value=0.003 Fisher test
Pînă la 3 cm	2 (3,27)	17 (27,86%)	8 (13,11%)	27 (44,26%)	
De la 3 la 10 cm	1 (1,63%)	6 (9,83%)	3 (4,91%)	10 (16,39%)	
Mai mult de 10 cm	-	2 (3,27%)	1 (1,63%)	3 (4,91%)	
Total	8 (13,11%)	39 (63,93%)	14 (22,95%)	61 (100%)	

Protocolul de biopsiere endoscopică Seattle recomandat mult timp ca standard în prelevarea țesutului suspect pentru ECM este laborios, consumator de timp, costisitor și puțin informativ. Grație utilizării în studiu a metodelor de endoscopie avansată, care au permis detalierea microstructurală a mucoasei metaplaziate, a fost utilizată *target* – biopsierea, metodă ce subînțelege ghidarea optică a pensei de biopsie către locul cu schimbările patologice incipiente și fine, sporind acuratețea, sensibilitatea și specificitatea biopsiei [176] și a fost utilizată în studiu la 43 pacienți (70,49% cazuri).

Tehnici care sporesc acuratețea diagnostică, favorizînd detalierea celor mai mici schimbări patologice microstructurale, folosite cu EDS standard sau în rezoluție înaltă sunt coloranții chimici (acid acetic, indigo de carmină, albastru de metilen, violet crezil, cristal violet și soluția Lugol). În cadrul studiului, EDS cu lumină în bandă îngustă (*NBI*<sup>+</sup>) a îmbunătățit tehnica de vizualizare a arhitectonicii suprafeței mucoasei, precum și modelul microvascular al acesteia acesteia reprezentînd o alternativă electronică a cromoendoscopiei (figura 19).

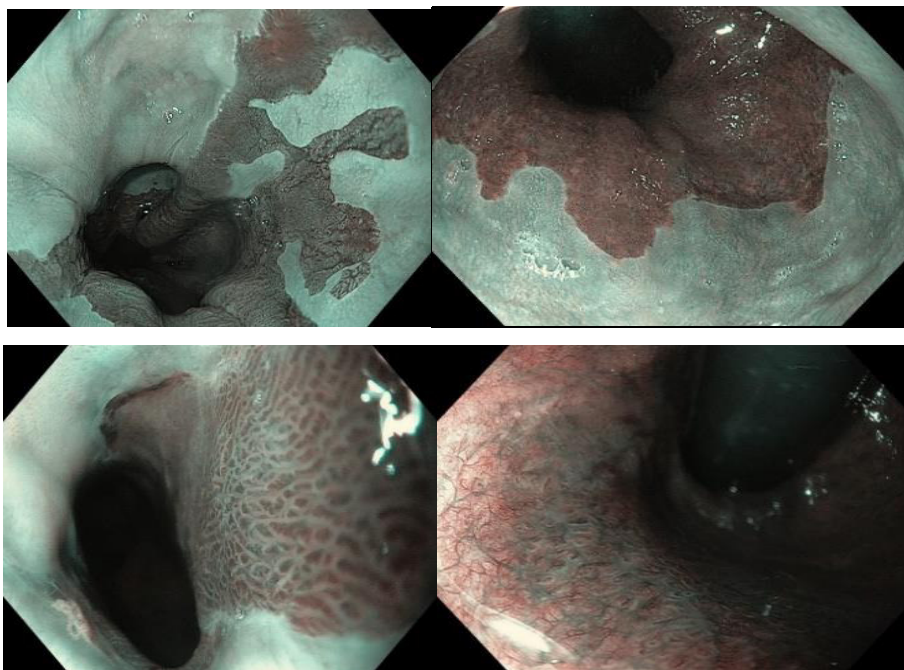


Figura 19. Aspect endoscopic al ECM în regim *NBI*<sup>+</sup>

Simplitatea în utilizare s-a realizat prin activarea unui buton electronic pe endoscop fără a fi necesară prelucrarea chimică a epiteliului examinat spre deosebire de cromoendoscopia bazată pe utilizarea colorantului și respectarea unui protocol de aplicare. Mai mult, metodele de EDS avansată în cadrul studiului au permis restrîngerea ariei pentru biopsie, au redus numărul de biopsii și au crescut eficiența costurilor procedurale. Un studiu randomizat, încrucișat, confirmă 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) [184]. În această bază, am folosit *NBI*<sup>+</sup> ca instrument stratificator pentru biopsie, unde zonele cu *pitpattern* și *pattern vascular* 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 (29 cazuri, 47,54%) a fost aplicată ca metodă adjuvantă în scop de caracterizare, detaliere suplimentară: în 32,3% din cazuri prin pulverizare locală transendoscopică a soluției acid acetic de 1,5%, soluție *metilen blue* și soluție indigocarmină de 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, 13,79%). Cromoendoscopia a îmbunătățit detalierea microstructurală endoscopică a mucoasei metaplaziate în (21 cazuri, 72,41%) și a concretizat hotarale extinderii (4 cazuri, 13,79%), favorizînd biopsierea optic ghidată a mucoasei cu schimbări patologice concrete ( $p\_value=0,01$ , Fisher test). Pacienții din studiu la care nu au fost aplicate colorații chimice locale au fost cazurile unde schimbările metaplazice, displazice și neoplazice precoce au fost clarificate prin metode electronice de endoscopie avansată. Tehnica *NBI*<sup>\*</sup> a sporit rata detecției ECM, detalizării 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 (*patern vascular*). Clasificarea *pattern*-ului după Guerllud în lotul de cercetare a apreciat umătoarea microstructură a ECM (tabelul 10):

Tabelul 10. **Expresia endoscopică a *pattern*-ului foveolar a ECM, în cadrul studiului**

<b><i>Pattern</i>-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 asociate cu modele vasculare distorsionate, iregulare și care s-au constatat în proporție de 60,64% din cazuri ( $p\_value=0,001$ , Fisher test).

DGA a fost asociată cu *pattern* foveolar astructural, foveole neuniforme, aranjament disordonat, iregular al mucoasei metaplaziate, cu model vascular astructural, capilare bonte, deformat. DGM a fost caracterizată de *pattern* foveolar cu foveole neuniforme, aranjament neregulat și *pattern vascular* cu capilare distorsionate (dilate, spiralate, bonte, dar cu rețea capilară pastrată).

Pentru diagnosticul DGA, *NBI*<sup>\*</sup> a demonstrat o sensibilitate de 94%, o specificitate de 76%, o valoare predictivă pozitivă de 64% și o valoare predictivă negativă de 98% ( $p\_value 0,05$ ).

La pacienții din lotul de cercetare esofagitele de reflux au fost stabilite prin EDS atât în cazurile primare, cât și în BRGE cu evoluție cronică. Stadiul leziunilor mucoasei esofagiene conform clasificării Los Angeles determinat endoscopic a demonstrat o corelație directă cu intensitatea RGE (demonstrat prin examenul pH-metric). Simptomatologia clinică nu a demonstrat o corelație statistic confirmată nici cu constatările endoscopice, nici cu constatările pH-metrice.



Prezența leziunilor de mucoasă esofagiană la mai puțin de jumătate din pacienții loturilor analizate poate fi datorat agresivității RGE, precum și tratamentelor medicamentoase nesistematizate anterioare. Din punct de vedere statistic (tabelul 11), esofagitele de reflux nu au înregistrat valori semnificative între loturi la momentul diagnosticului primar, însă au devenit statistic semnificative în lotul de cercetare în perioada postoperatorie antireflux comparativ cu lotul de control (testul Likelihood Ratio, p\_value = 0,000521).

**Tabelul 11. Evoluția stadiului de esofagită la pacienții din lotul de cercetare (preoperator și postoperator) și lotul de control**

Stadiu endoscopic	Loturi			p_value (test)
	LOT 1		LOT 2 de control	
	preoperator	postoperator		
A	12/61 (19,67%)	3/61 (4,9%)	15/61 (24,25%)	<b>0.000521</b> (Likelihood Ratio)
B	7/61 (11,47%)	1/61 (1,63%)	9/61 (14,75%)	
C	8/61 (13,11%)	0/61 (0%)	2/61 (3,27%)	
D	7/61 (11,47%)	0/61 (0%)	4/61 (6,55%)	

### **3.3 Diagnosticul dereglărilor de motilitate esofagiană și a secreției gastrice în metaplazia epitelială de mucoasă esofagiană**

#### ***Manometria esofagiană***

Progresele manometriei de rezoluție înaltă în cadrul studiului 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. În plus, *HRM* s-a dovedit a fi un instrument clinic util pentru a înțelege proprietățile distincte ale motilității esofagiene și pentru a caracteriza mecanismele BRGE. Manometria de facto, pe plan național încă nu a fost adoptat pe scară largă în practica clinică.

La pacienții cu RGE simptomatic, manometria este o investigație utilă pentru evaluarea preoperatorie a motilității esofagiene și a competenței SEI pentru pacienți înainte de chirurgia antireflux. În cadrul studiului aceasta a permis selectarea procedurilor de fundoplicație adecvate funcției esofagiene. De asemenea, manometria a fost utilizată pentru stabilirea poziției SEI, în vederea plasării electrodului pentru pH-metria esofagiană [3, p. 82].

Un avantaj suplimentar al *HRM* a fost capacitatea de a evalua modelele de presurizare intrabolus. Presurizarea esofagiană a fost considerată momentul când lichidul înghițit prins între

două segmente contractante ale esofagului avea o presiune ce depășea 30 mmHg. Presurizarea compartimentată care se extindea de la punctul de decelerație contractilă (DC) la JEG indica o obstrucție distală (stenoză) a JEG. Presurizarea care se întindea pe zona dintre SEI și DC indica la pacienți o HH și a fost confirmată în cadrul studiului în 100% cazuri.

Momentul *forte* al examenului manometric a fost aprecierea competenței SEI, precum și a formei de peristaltism esofagian [7, p. 40]. Rezistența SEI în BRGE cu ECM este determinată de efectul integrat al presiunilor exercitate radial pe întreaga lungime a SEI și este expusă într-o imagine tridimensională computerizată a presiunilor de sfincter. Aprecierea volumului acesteia reflectă rezistența sfincterului și poartă numele de *vector volum al presiunii sfincterului*. În cadrul studiului s-a constatat că vectorul volum al SEI este semnificativ mai mic la pacienții cu BRGE și scade odată cu creșterea severității afectării mucoasei esofagiene.

Examenul manometric a fost aplicat la 46 cazuri (75,4%) în cadrul lotului de cercetare, la 27 de pacienți (51,9%) valorile manometrice au fost apreciate pre- și postoperator ( $p\_value=0,05$ ). În aceste cazuri au fost înregistrați indicatorii monometrici care reflectă tonusul și funcționalitatea SEI conform procedurii standard acceptate în clinică [197]:

- Presiunea de repaus a SEI,
- Presiunea integrată de relaxare cu durata de 4s (IRP 4s),
- Capacitatea contractilă distal (DCI),
- Timpul de latență distal (DL),
- Diafragma crurală (CD).

Caracterizarea manometrică a tulburărilor de motilitate esofagiană în studiul nostru s-a bazat astfel pe patru modele de motilitate esofagiană (figura 20):

- 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 este caracterizat prin > 50% de înghițituri normale și un DCI < 450,
- Peristaltismul fragmentat atestă 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) este caracterizat prin relaxare normală a SEI, însă cu absența totală a contractilității mușchiului esofagian definită prin DCI < 100.

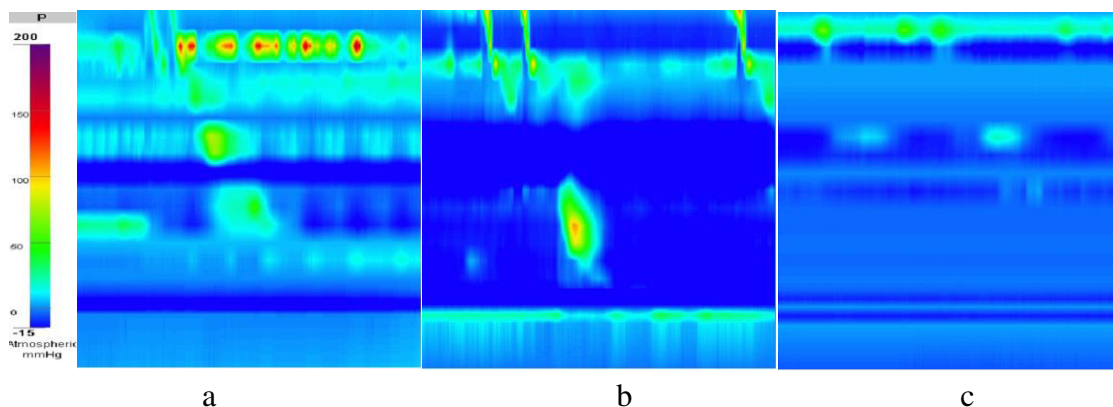


Figura 20. **Modele de motilitate esofagiană: a) peristaltism fragmentat, b) peristaltism ineficace, c) peristaltism absent**

Examinarea prin manometrie esofagiană efectuată la pacienții cu ECM în cadrul studiului a demonstrat o scădere marcată a presiunii SEI, accentuând încă odată legătura etiopatogenetică cu BRGE. De asemenea, la acești pacienți s-a atestat o contractilitate esofagiană scăzută cu unde peristaltice de amplitudine joasă, ceea ce întârzie procesul de curățare a mucoasei esofagului distal. RGE prelungit cu disfuncția SEI este mai caracteristică ECM decât BRGE sau HH. Presiunea SEI la pacienții cu ECM a fost inferioară comparativ cu presiunea SEI măsurată la pacienții cu BRGE.

În cadrul studiului menționăm trei tipuri de SEI:

1. SEI competent, cu presiunea de repaus cuprinsă între 10-45 mmHg,
2. SEI incompetent, cu presiunea de repaus 6-10 mmHg,
3. SEI deteriorat cu presiunea de repaus < 6 mmHg.

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 32,1% de cazuri (11 pacienți) s-a apreciat un DL prelungit, iar în 16,2% (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 cadrul studiului, o valoare adăugată a HRM a fost capacitatea de a evalua relația spațială dintre diafragma crurală (DCr) și SEI, denumită morfologia JEG. Conform clasificării Chicago v4.0, s-au caracterizat cele trei tipuri de morfologie a JEG:

- tipul I - absența herniilor hiatale,
- tipul II - o hernie mică,
- iar tipul III - o hernie hiatală mai mare de 2 cm și este clasificată ca tip IIIa și IIIb pe locația PIP.

În lotul de cercetare, raportul PIP/SEI > 3 preoperator a fost înregistrat în 14 cazuri (22,3% t-test, p=0,002%) și a fost asociat cu HH de dimensiuni mari (figura 21).

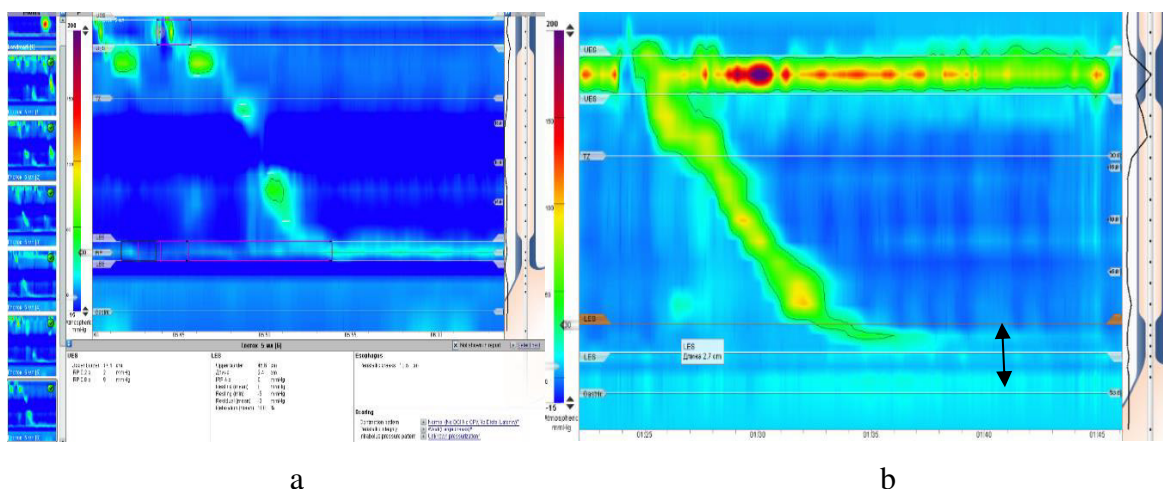


Figura 21. **Rezultatele manometriei HRM în studiu:**

**a) Incompetența SEI, b) Incompetența SEI în asociere cu HH**

Dereglările de motilitate esofagiană de tip fragmantat sau cu un peristaltism ineficace în prezența unui SEI incompetent (6-10 mmHg) deși s-ar părea că necesită o valvă antireflux totală, în perioada postoperatorie poate fi însoțită de dereglarea pasajului bolului alimentar la acest nivel în caz dacă manșonul antireflux se dovedește a fi mai rigid. Deaceea o soluție în acest sens am considerat-o aplicarea hemivalvelor anterioare sau posterioare pe 270° [7, p. 42]. Tipul intervențiilor chirurgicale în cadrul proiectului de cercetare a fost bine documentat în 9 propuneri de raționalizare și 2 brevete de invenție. Valorile manometrice pre-și postoperatorii au servit drept criterii de apreciere a eficacității intervențiilor chirurgicale antireflux (tabelul 12).

**Tabelul 12. Evoluția motilității esofagiene și a competenței SEI în lotul de cercetare prin prisma manometriei de rezoluție înaltă**

Datele manometrice	Examenul profundoplicație		Examenul postfundoplicație		Valoarea P
	Nr. de cazuri	Frecvența relativă	Nr. de cazuri	Frecvența relativă	
Contractibilitatea esofagiană normală	9	19,5%	9	19,5%	P_value =0.003 Fisher test
SEI competent	5	10,8%	5	10,8%	
Dismotilitate esofagiană					
Peristaltism fragmentat	10	21,7%	10	21,7%	
Peristaltism ineficace	15	32,6%	15	32,6%	
SEI hipoton	6	17,6%	-	0	
SEI deteriorat	7	20,5%	1	2,9%	

Unul din obiectivele studiului monometric în cadrul cercetării a fost de a evalua legătura dintre tulburările motorii esofagiene, definite prin HRM conform clasificării de la Chicago v.4.0 și prezența ECM la pacienții care suferă de BRGE comparat cu un grup de control cu BRGE dar

fără ECM, precum și analiza legăturii cauzale cu factorii de risc cunoscuți pentru aceste entități. Frecvența simptomelor BRGE a fost evaluată utilizând scorul validat BRGE. Descrierea endoscopică a ECM s-a bazat pe clasificarea Praga C&M.

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. Datele clinice și endoscopice sunt prezente în tabelul 13.

**Tabelul 13. Studiul comparativ clinico-morfologic la pacienții cu BRGE cu/fără ECM**

	BRGE fără ECM (n=12 pacienți)	BRGE cu ECM (n=12 pacienți)	p=value
Vârsta medie	51.3 ± 16.6	51.7 ± 15.9	0.862
Genul masculin (n%)	7 (58.3)	8 (66.6)	ns Fisher 0.040
IMC mediu (media ± DS, kg/ m <sup>2</sup> )	24.9 ± 4.4	25.2 ± 3.9	0.640 (t-test)
Tabagismul			
Activ (n%)	5 (41.6)	6 (50)	0.388
Aport acumulat (media ± DS, pachete/an)	22.6 ± 22.4	18 ± 15.6	0.383 (t-test)
Consum de alcool (n%)	4 (33.3)	5 (41.6)	0.039
Administrare de IPP (n%)	9 (75)	10 (83.3)	0.951 ns Fisher
BRGE scor (media ± DS, puncte)	11 ± 2.9	10.9 ± 3.5	0.871 (t-test)
Nr. ani BRGE mediu (interval semestrial)	10 (3.17)	9.50 (1.4)	0.998 (ns Mann-Whitney)
<i>Helicobacter pylori</i> pozitiv la biopsie (n%)	11 (91.6)	10 (83.3)	0.002
Hernia hiatală	4 (33)	7 (58.3)	< 0.001
ECM biopsie			
ECM fără displazie		9 (75)	ns Fisher
ECM cu DGM		2 (16.6)	ns Fisher
ECM cu DGA		1 (8.3)	ns Fisher
Clasificarea Praga			
C (media ± DS, cm)		0.8 ± 2.1	0.004 t-test
M (media ± DS, cm)		1.5 ± 2.2	0.004 t-test
Segment scurt (n%)		8 (66.6)	0.310

Apoi am efectuat o analiză multifactorială pentru a studia factorii asociați ECM folosind analiza de regresie logistică. Variabilele au fost factorii de risc cunoscuți pentru ECM (vârsta ≥ 50 de ani, pacienți bărbați, tabagismul, consumul de alcool și un IMC ≥ 30), precum și variabile selectate din analiza comparativă  $p \leq 0,2$  (biopsii gastrice care atestă H.pylori sau/și HH). Rezultatele au fost exprimate ca raporturi de probabilitate (RP) cu interval de încredere 95% (ÎI 95%). Analiza statistică a fost efectuată utilizând *software-ul Predictive Analytics Software Statistics* versiunea 17.0.2 (IBM Corp, Armonk, NY, SUA). Toate testele au fost bilaterale, iar

pragul de semnificație stabilit - 5%. Pentru această analiză au fost create grupurile de cercetare BRGE+ECM – 12 pacienți și BRGE fără ECM 12 pacienți.

La manometria esofagiană 11 de pacienți per ansamblu au avut tulburări de motilitate esofagiană. Numărul acestora a fost semnificativ mai mare în grupul BRGE+ECM, comparativ cu grupul BRGE fără ECM, respectiv: respectiv 8 (66,6%) vs 3 (25%),  $p < 0,001$ . Rezultatele pentru manometria de înaltă rezoluție sunt prezentate în tabelul 14.

**Tabelul 14. Rezultatele pentru diferiți parametri înregistrați în timpul testelor de manometrie între 2 grupuri: BRGE fără ECM și BRGE cu ECM**

	BRGE fără ECM	BRGE + ECM	p-value
Peristaltism ineficient	2 (16.6)	6 (50)	0.001
Peristaltism fragmentat	1 (8.3)	1 (8.3)	0.001
Peristaltism absent	0 (0)	1 (8.3)	0.001
SEI			
Hipoton (n%)	8 (66.6)	5 (41.66)	< 0.001
Presiunea medie de repaus	18 (7.5;27)	9.3 (4;17.2)	0.001

Pentru analiza multivariată am inclus factorii de risc cunoscuți pentru dezvoltarea ECM: IMC ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), vîrstă ( $\geq 50$  de ani), sexul masculin, tabagismul și consumul de alcool, prezența H.pylori și a HH. Rezultatele detaliate sunt furnizate în tabelul 15.

**Tabelul 15. Analiza uni- și multivariată pentru diferiți parametri înregistrați în timpul testelor de pH-metrie între 2 grupuri: BRGE fără ECM și BRGE cu ECM**

	Analiza univariată			Analiza multivariată		
	BRGE+ECM	BRGE fără ECM	p-value	PR	ÎI 95%	p-value
Vîrsta >50 ani (n%)	7 (58.3)	6 (50)	0.887	0.66	0.29–1.51	0.324
Genul masculin	6 (50)	7 (58.3)	0.040	1.23	0.54–2.83	0.622
IMC >30 (n%)	5 (41.6)	4 (30)	0.184	1.96	0.86–4.44	0.108
Tabagismul						
Activ (n%)	6 (50)	5 (41.6)	0.388	0.974	0.42–2.26	0.952
Consum ocazional de alcool (n%)	5 (41.6)	4 (30)	0.039	1.90	0.75–4.82	0.174
Hernia hiatală	7 (58.3)	4 (30)	< 0.001	5.60	2.45–12.76	< 0.001
H.pylori pozitiv	10 (83.3)	11 (91.6)	0.002	0.080	0.008–0.84	0.035
Prezența dismotilității esofagiene	8 (66.6)	3 (25)	< 0.001	4.49	1.85–10.93	0.001

Această analiză ne-a permis să arătăm că prezența tulburărilor de motilitate esofagiană a fost un factor asociat independent de ECM cu: RP, 3.9; IC 95%, 1,7-9,3; P = 0,001.

Prezența *H.pylori* în biopsiile gastrice și prezența herniei hiatale 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).

Cealalți factori studiați nu au fost asociați în mod semnificativ cu ECM.

### **Monitorizarea diurnă a pH-ului esofagian**

Analizele înregistrărilor pH-ului la pacienții cu RGE au arătat că expunerea esofagului la un pH cu valori cuprinse între 0-1 și 7-8 este însoțită de leziuni ale mucoasei (esofagită, metaplazie, stricturi). Monitorizarea pH-ului esofagian timp de 24 ore fiind utilă atât pentru diagnosticul RGE, cât și pentru prognosticul complicațiilor bolii precum apariția ECM [3, 194].

Datele pH-metrice arată că, pacienții cu ECM prezintă RGE în cantitate excesivă, compoziția căruia este neobișnuită. Acest tip de reflux poate să nu determine durere, iar esofagul fiind inefficient în a îndepărta materialul iritant duce la vindecarea întârziată a leziunilor de mucoasă, iar uneori la asocierea de complicații. Astfel, deși etiologia și factorii de risc ai ECM nu au fost complet definiți, cert este că prezența sa este corelată cu frecvența și durata simptomatologiei RGE [3, p. 84] (figura 22).

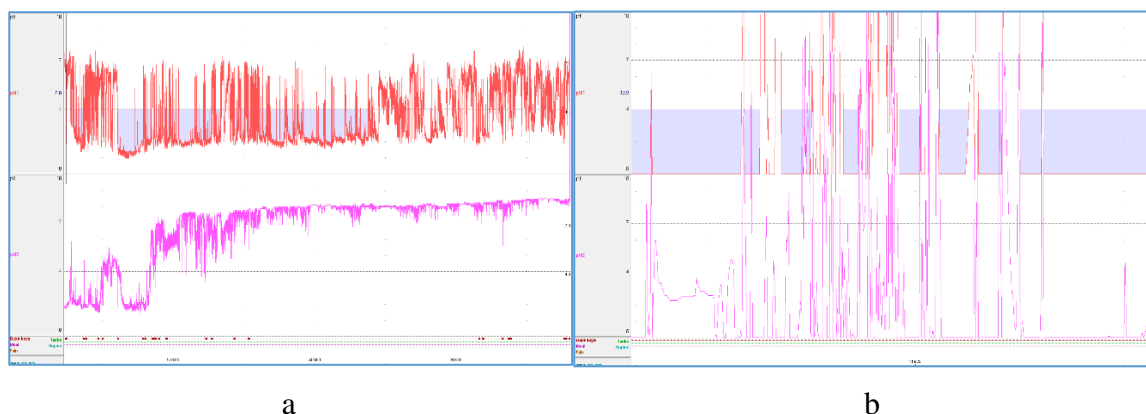


Figura 22. **Rezultatele examenului prin pH-metrie diurnă.**

**a) RGE patologic pe un SEI incompetent, b) RGE patologic pe un SEI deteriorat.**

În cadrul studiului o parte din pacienți cu ECM au demonstrat o sensibilitate esofagiană scăzută la durere, datorită pragului de sensibilitate crescut, precum și mucino-protecției celulelor caliciforme, iar în consecință, un reflux gastro-duodenal în esofag nu s-a manifestat clinic. Aceasta în schimb s-a apreciat prin monitorizarea diurnă a pH-ului esofagian: unde se atestă că frecvența episoadelor de reflux nu corelează cu frecvența durerii. PH-metria esofagiană în studiul nostru 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 (tabel 16).

**Tabelul 16. Rezultatele pH-metriei în lotul de cercetare conform Scorului DeMeester**

Indicii	Norma	Bărbați (n = 26)	Femei (n = 22)	Valoarea P
Timpul sumar cu indicele pH < 4, %	< 4,5	43,1 %	12,25 %	p_value=0,003 t-test
Timpul cu indicele pH < 4 “în poziția ortostatică”, %	< 8,4	43,2 %	12,25 %	
Timpul cu indicele pH < 4 “în poziția clinostatică”, %	< 3,5	-	-	
Numărul absolut RGE	< 46,9	40,8	57	
Numărul refluxurilor cu durata > 5 min.	< 3,5	8,9	4,9	
Durata maximă al RGE	< 19 min 48 s	126 min	43 min	
Indicele De Meester	< 14,72	53,085	28,61	

Conform scorului DeMeester la 39 pacienții (81,2%, t-test Fisher, p=0,003) cărora s-a efectuat pH-metria s-a calculat un punctaj >14,72, ceea ce confirmă o corelație importantă a RGE acid cu simptomatologia clinică, precum și o frecvență mare a episoadelor de reflux acid în decursul unei zile. În urma examenului pH-metric și stabilirea tipului de reflux, rezultatele au fost corelate cu severitatea leziunilor de mucoasă esofagiană obținute la examenul endoscopic (tabel 17) .

**Tabelul 17. Corelarea caracterului refluxului și a esofagietei 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%)	

Circa 60% din esofagitele de reflux stadiul A, B Los Angeles au fost asociate cu un reflux acid, iar în cazul esofagitelor severe aproximativ 58% au fost asociate cu un reflux alcalin sau mixt.

### ***Radioscopia baritată***

În cadrul studiului examenul radiologic cu substanță de contrast a constat tulburări de motilitate esofagiană (contractii terțiare), precum și existența stenozelor, ulcerățiilor, esofagitelor severe, HH și insuficiența SEI, însă nu a dispus de specificitate în diagnosticul metaplaziei și astfel a putut fi mai degrabă util în diagnosticul etiologic al bolii, precum și al complicațiilor ECM.

Datorită examenului endoscopic cu diagnostic precoce al ECM, examenul radiologic rămâne depășit. 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). Herniile hiatale 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 18).

**Tabelul 18. 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%)	

Importanța examenului radiologic baritat a fost atestată și în procesul evaluării postoperatorii a pacienților cu intervenții chirurgicale antireflux. Fiind o examinare cu sensibilitate înaltă în acest sens, accesibilă și mai ușor acceptabilă de pacienți în perioada postoperatorie, aceasta a fost aplicată tuturor pacienților incluși în lotul de cercetare. Prezența sau absența RGE în perioada postoperatorie a permis aprecierea eficacității manșonului antireflux nou format, iar în cazul prezenței semnelor de disfagie postoperatorie, examenul baritat a evidențiat particularitățile de motilitate esofagiană la acești pacienți.

Per ansamblu radiosopia baritată a JEG a constituit una din metodele indispensabile algoritmului de diagnostic pre- și postoperator în procesul de curăție a pacienților cu ECM.

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

În cadrul studiului diagnosticul de ECM a fost confirmat histopatologic în 100% cazuri prin demonstrarea existenței unuia dintre cele 3 tipuri de epitelii [1, p. 3]:

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 [17, 62]. Prezența acestor celule face diferența între epiteliul cilindric obișnuit și cel specializat, intestinal.

În plus față de modificările epiteliale, ECM s-a caracterizat și prin modificări mezenchimale și stromale, cum ar fi *dublarea musculaturii mucoase* (figura 23), o creștere a numărului de vase sanguine și limfatice, precum și modificări ale celulelor inflamatorii constitutive.

În lotul de cercetare prospectivă conform rezultatului histopatologic la 24 de pacienți (39,34%) a fost confirmată MG și la 37 de pacienți (60,65%) MI.

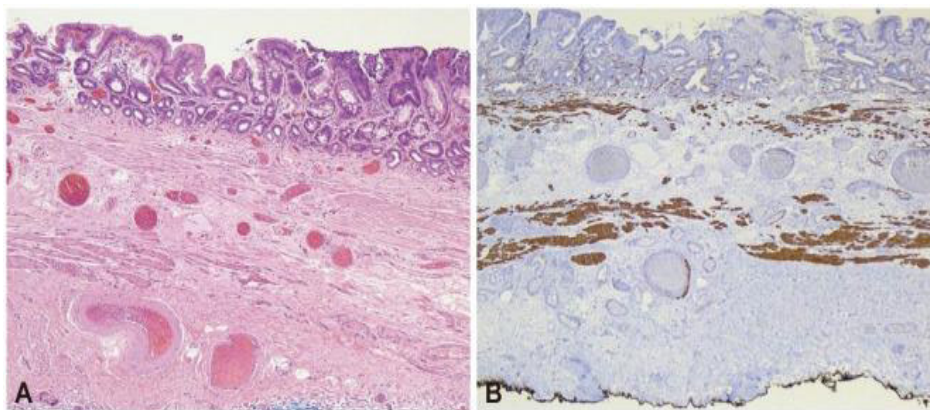


Figura 23. Aspect histopatologic al stromei ECM, *dedublarea mucoasei* [174]

Biopsiile JEG și a stomacului proximal au prezentat, de obicei, o cantitate ușoară pînă la moderată de inflamație cronică în lamina propria și, în unele cazuri, neutrofile. Astfel, inflamația mucoasei, indiferent de etiologia sa (BRGE sau H.pylori, altele), a fost considerată un stimulent pentru dezvoltarea metaplaziei atât în esofag, cît și în stomac.

În cadrul studiului epiteliu de tip joncțional (figura 24) s-a constatat asemănător celui din mucoasa cardială, dar cu mai multe dezorganizări glandulare, edem și inflamație cronică, cu multiple celule mucoase columnare PAS-pozitive sau *alcian-blue* pozitive fără celulele caliciforme [3, p. 60] și s-a atestat la 21 pacienți (34,42%).

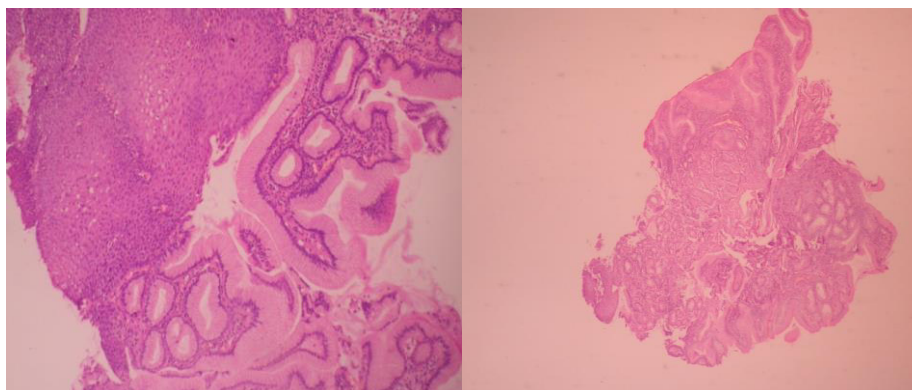


Figura 24. **Tabloul microscopic - metaplazia joncțională, colorația H&E, pgf. 10x0,25**

Medicul histomorfolog poate confunda diagnosticul dacă endoscopistul nu va indica locul corect de biopsiere, și asta pentru că mucoasa cardială în unele cazuri poate fi prezentă pe ultimii 1-2 cm ai esofagului distal [3, 142, 163], deaceia în mod practic în cadrul studiului a apărut necesitatea unor metode de diagnostic fixe, care ar cataloga cert și locul biopsierii.

Epiteliul de tip fundic (figura 25) este mai frecvent întâlnit în practica pediatrică, se aseamănă cu mucoasa fundică, dar are un număr mare de distorsiuni glandulare. În cadrul studiului s-a caracterizat prin celule mucoase numeroase, și glande ce conțin celule parietale și principale, mai rar celule neuroendocrine. Frecvența acestui tip de epitelium în cadrul studiului a fost de 4,91% (3 cazuri).

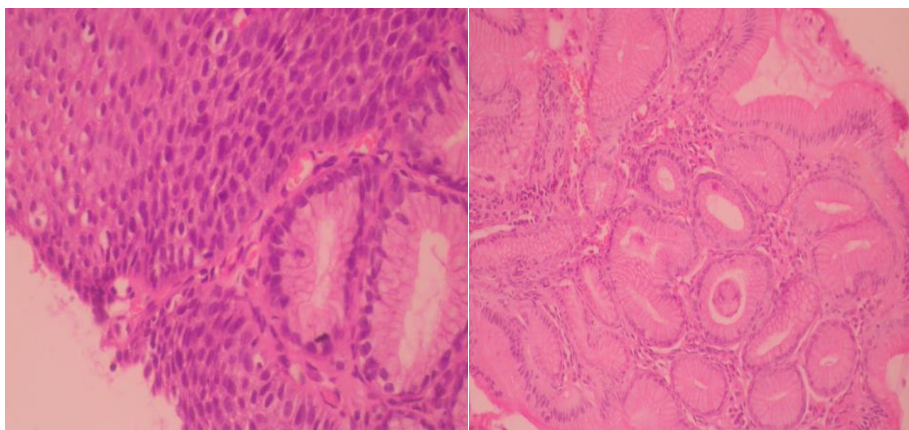


Figura 25. **Tabloul microscopic - metaplazia fundică, colorația H&E, pgf. 10x0,25**

În cadrul studiului, histopatomorfologic s-au distins două forme ale MI – completă și incompletă (Chandrasoma) [123]. Forma completă cu aspect plat sau catifelat, fin granular ori viliform asemănător unei gastrite atrofice, lăsînd să se vadă vasele prin transparență, iar MI incompletă se referă la un tip distinctiv, imatur. Indiferent de aceasta, MI s-a caracterizat din punct de vedere microscopic, de prezența celulelor, foarte bine conturate, în formă de *pocal – goblet* (figura 26). Aceste celule prezintă niște vacuole mari, rotunde umplute cu mucină acidă [3, 17, 163].

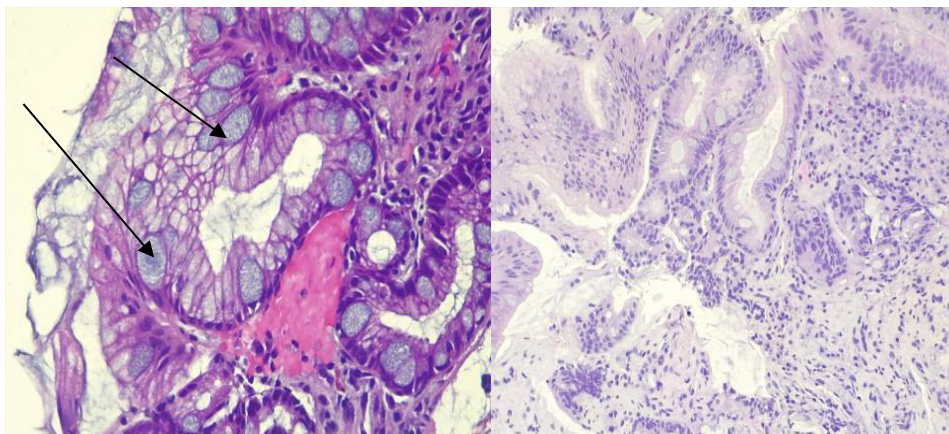


Figura 26. **Tabloul microscopic - metaplazia intestinală cu celule caliciforme. (colorația H&E, pgf. 20x0,25)**

Celulele caliciforme conțin acid sialic, sialomucină și o cantitate mai mică de sulfat-mucină ce se colorează cu *alcalin-blue* la un pH 2,5 (figura 27), nu se întîlnesc în mucoasa cardială sau fundică; prezența lor oriunde la nivelul mucoasei esofagiene a fost considerată anormală și a prezentat elementul de diagnostic pentru ECM.

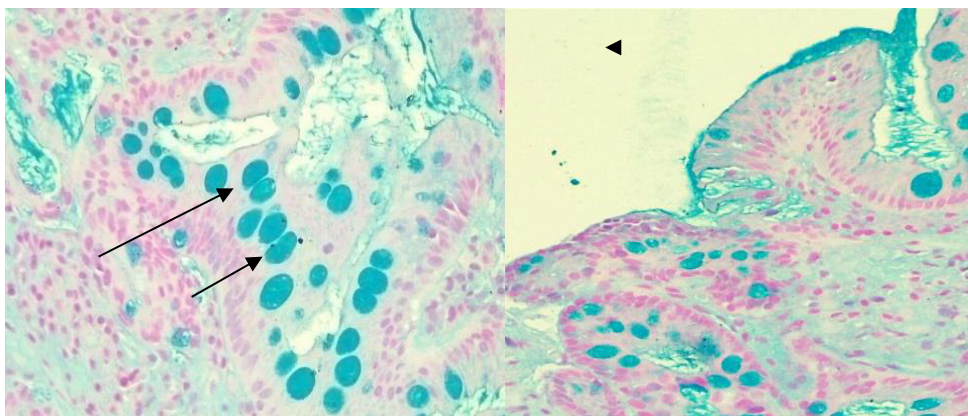
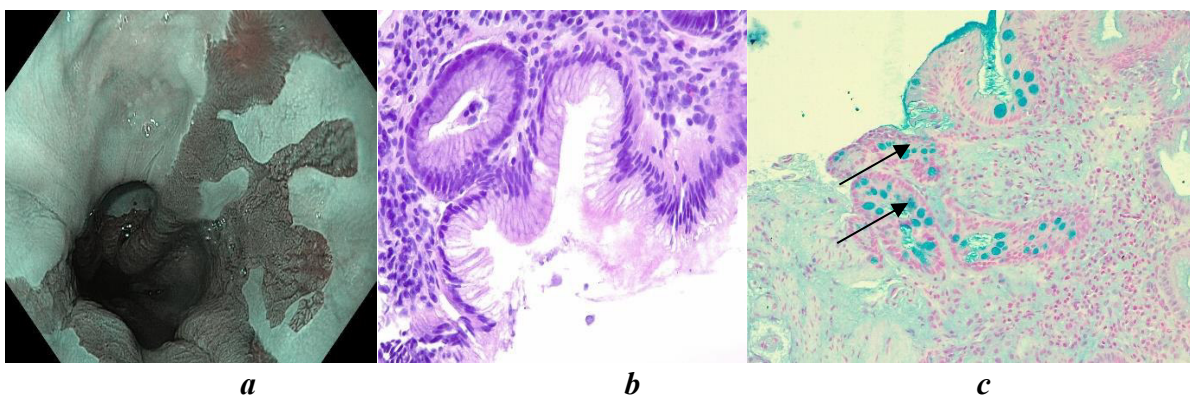


Figura 27. **Tabloul microscopic - metaplazia intestinală cu celule caliciforme.**  
(colorația albastru alcian, pgf. 20x0,25)

În unele situații ECM poate a prezentat un adevărat mozaic de celule, iar într-un caz de ECM (1,63%) în cadrul studiului la examenul histopatologic pacientul a prezentat atât epiteliu metaplazic specific mucoasei gastrice, dar și celulele caliciforme, aceasta demonstrând evoluția etiopatogenetică a celulelor caliciforme. În continuare vă prezentăm acest caz clinic.

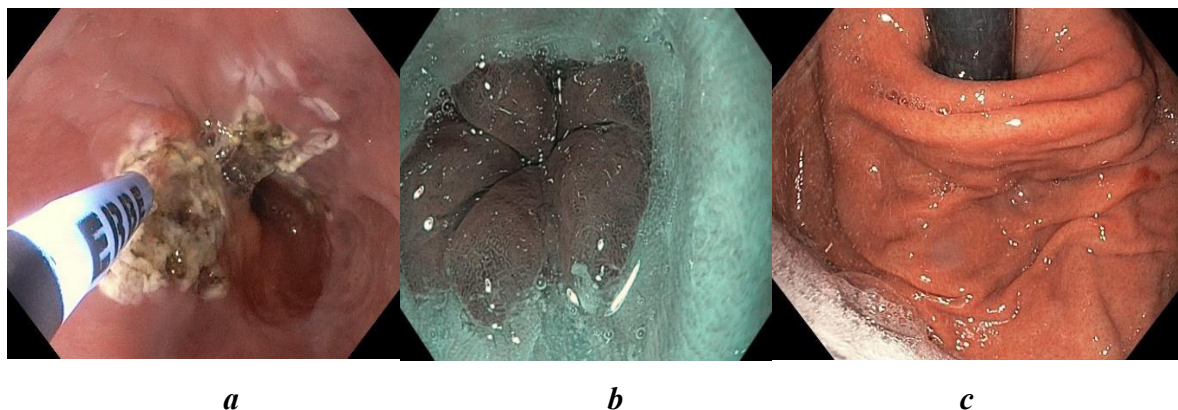
**Caz clinic.** *Pacientul A. în vîrstă de 53 ani se prezintă la Centrul de Sănătate Publică după locul de trai pentru acuze la: disconfort retrosternal, postprandial, periodic cu dureri de tip „înțepătură”, pirozis de aproximativ 5 ani, regurgitații postprandiale de aproximativ 1 lună. Luînd în considerație evoluția intermitentă a acuzelor, cu regresie după administrarea preparatelor medicamentoase (tab. Omeprazol 40mg, tab. Noș-pa forte) în accese, pacientul nu s-a adresat la consultul medicului, apariția semnelor de regurgitație postprandială a forțat adresarea sa la medicul de familie. În urma examenului clinic, medicul de familie a stabilit diagnosticul preventiv de BRGE, motiv pentru care a fost direcționat pentru examinare endoscopică. La examenul endoscopic s-au concluzionat următoarele: Hernie hiatală axială. Reflux gastroesofagian, Esofagită de reflux, suspexie mentru ECM cu segment lung? Gastrită eritematoasă. Reflux duodenogastral. În urma examenul endoscopic pacientul a fost direcționat pentru consult în instituția medico-sanitară de nivel terțiar IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Aici fiind examinat a fost indicat tratament medicamentos, conform protocolului standard, pentru 1 lună de zile. Ulterior în urma tratamentului pacientul a fost reevalat prin EDS NBI<sup>+</sup>, în cadrul Centrului Medical „Exellece”. La examenul endoscopic se concluzionează: Hernie hiatală axială, Esofag Columnar Metaplaziat C2M3, fiind prelevate conform protocolului Seattle 6 monstre de biopsie. Examenul histopatomorfolologic fiind realizat în cadrul Laboratorului Medical Synevo a concluzionat prezența ECM cu MG și MI insulară (figura 28).*



**Figura 28. Examinare paraclinică pacientul A.**

**a) aspect endoscopic b) histologie H&E colorație și c) histologie albastru alcian., pgf. 10x0,25**

Pacientul a fost reevaluat de către chirurgul specialist și discutată tactica medico-terapeutică, fiind indicat tratamentul chirurgical endoluminal (prin Argon Plasmă Coagulare) în etapa primară (au fost efectuate 2 ședințe), ulterior la 4 săptămâni de la ultima procedură pacientul a fost supus tratamentului chirurgical laparoscopic pentru rezolvarea HH și a RGE. Perioada intra-și postoperatorie imediată și tardivă – fără particularități și complicații. La 1 an de urmărire pacientul endoscopic și radiologic nu a prezentat date de ECM și HH (figura 29).



**Figura 29. Rezultatele postoperatorii pacientul A.**

**a) aspect intropoperator endoscopic, b, c) aspect endoscopic postoperator**

Mai mult de 80% din pacienți (49 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 [7, p. 40] (tabelul 19).

**Tabelul 19. Asocierea ECM cu displazia, în cadrul lotului de cercetare.**

Esofag columnnar metaplaziat	Metaplazie de tip gastrică	Metaplazie de tip intestinal	Valoarea P
Fără displazie	9 (14,75%)	30 (49,18%)	p_value=0,001 Fisher exact test
Grad minor de displazie	7 (11,47%)	9 (14,75%)	
Grad avansat de displazie	2 (3,27)	2 (3,27)	
Adenocarcinom de esofag	-	2 (3,27)	
Total	18 (29,5%)	43 (70,49%)	

Corelînd 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 crestat erau pacienții demonstrați ulterior histopatologic cu MI (tabelul 20). Analizînd formele displazice ale ECM am constatat că acestea se caracterizau prin prezența distorsiunilor vasculare și modificări microstructurale stromale.

Tabelul 20. 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%)	

Diagnosticul precoce al modificărilor metaplazice și displazice în cele din urmă a permis antrenarea în practica chirurgicală a tehnicilor de tratament preponderent minim invaziv (endoluminal și laparoscopic) pentru acești pacienți vizavi de tratamentul chirurgical radical complex prin esofagoplastii, aplicat pacienților cu forme depășite ale ECM [7, p. 40].

În cadrul studiului 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 30).

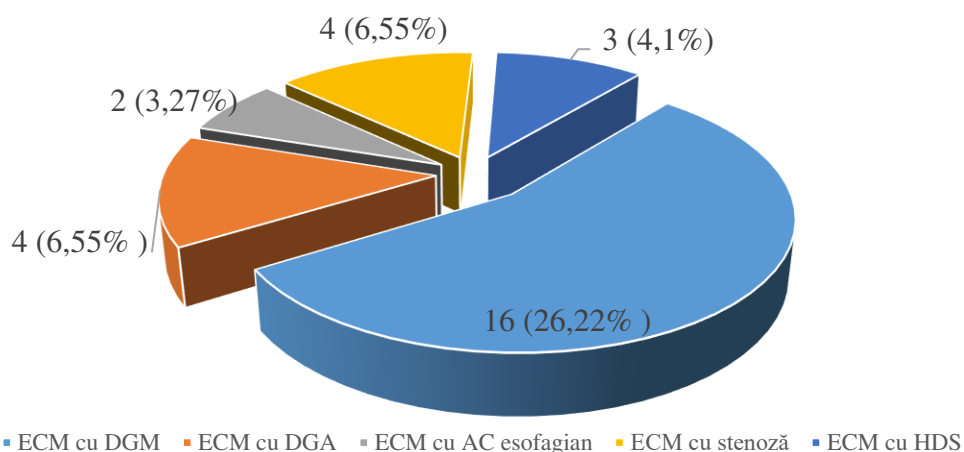


Figura 30. Frecvența formelor de ECM complicat.

În cadrul studiului, examinarea imunohistochimică a fost aplicată la 20 de pacienți: 10 cazuri cu MI, 10 cazuri cu MG. Biopstatele au fost analizate prin prisma a 8 markeri imunohistochimici: CK7, CK20, EMA, CDX2, p53, HER 2, AMACR, Ki 67.

Rezultatele histologice pentru diagnosticul de ECM au fost confirmate imunohistochimic prin intermediul citokeratinelor CK7, CK20, EMA în 100% cazuri (figura 31).

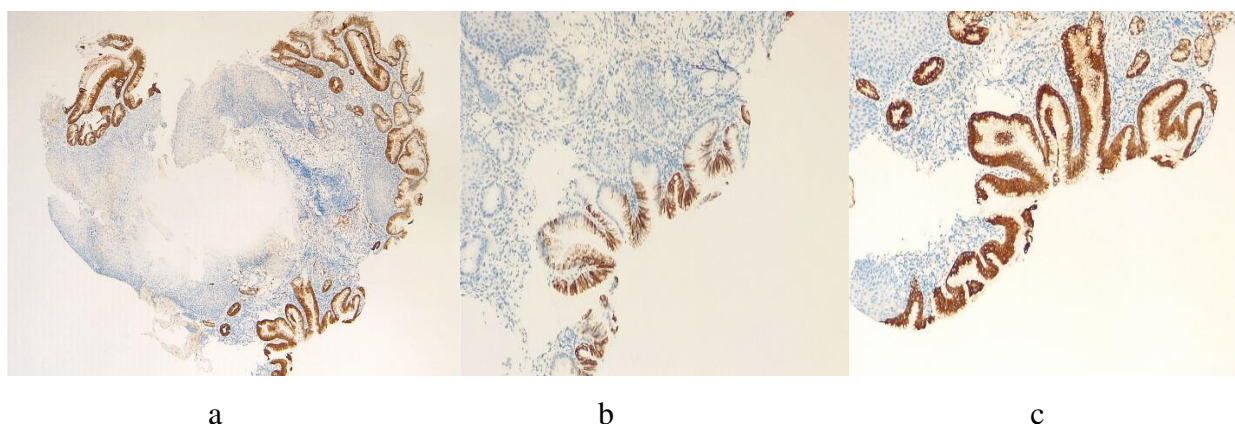


Figura 31. **Examinarea imunohistochimică ECM: a) CK 7, b) CK 20, c) EMA, colorația imuno standard, pgf. 10x0,25**

Astfel acești 3 markeri imunohistochimici s-au dovedit a fi utili pentru diagnosticul ECM sigur, apreciind locul biopsiei (esofag/stomac) și totodată făcând distincte formele histopatologice de metaplazie columnară certă comparativ cu formele de inflamație reactivă.

Am constatat că CDX2 caracterizează celulele specializate caliciforme, acesta a fost apreciat pozitiv la 80% din cazurile de ECM cu MI, și la 30% cazuri de MG (figura 32).

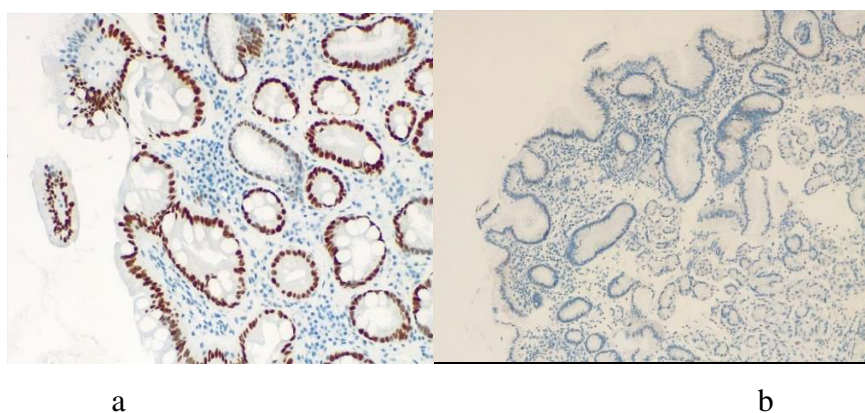
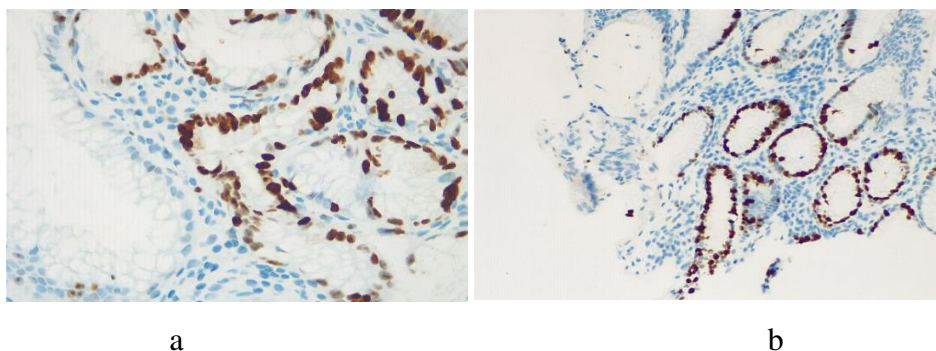


Figura 32. **Markerul CDX2, colorația imuno standard:**  
**a) MI, pgf. 20x0,25 b) MG, pgf. 10x0,25**

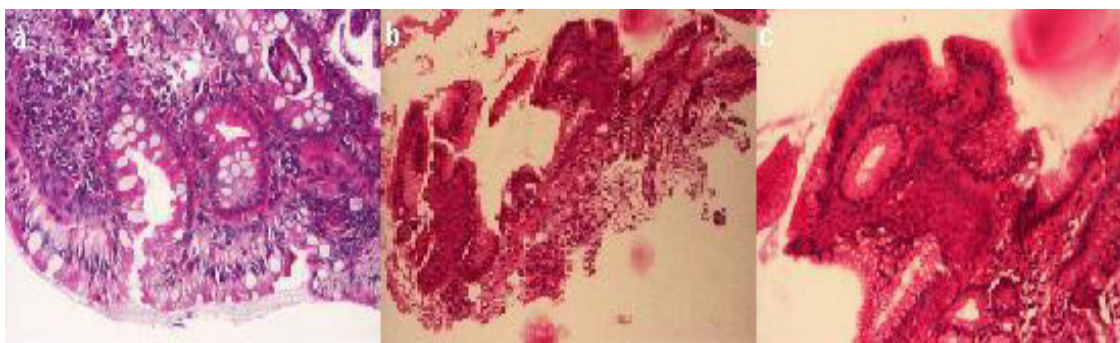
De fapt, CDX2 s-a dovedit a fi un marker imunohistochimic cert al procesului de *intestinalizare* și este direct proporțional cu riscul dezvoltării celulelor caliciforme în MG. Gradul său de expresie a corelat cu tipul RGE la pacient, dar și cu timpul de la debutul semnelor de BRGE. Expresia în monstrele de MG a fost pozitivă la pacienții cu RGE acid și un debut al acestuia  $5 \pm 1,2$  ani (95% CI 4,7-6,9). Aceste date permit concluzionarea faptului că substratul ECM fără celule *goblet* sub influența în timp a agresivității clorhidropeptice dispune de potențial de transformare în celulele intestinale specializate.

Evaluarea activității mitotice prin colorare pentru Ki 67 poate fi utilă pentru diagnosticarea displaziei în cadrul ECM (figura 33), deoarece identificarea mitozelor în suprafața epiteliului intact este anormală, cu excepția epiteliului regenerativ. Deși aceste mitoze pot fi observate pe diapozitivele colorate cu H&E, imunohistochimia pentru Ki 67 a demonstrat cu ușurință celulele mitotice active în suprafață, ceea ce poate permite patologilor să distingă reactivitatea de modificările displazice. În cadrul studiului, Ki 67 în MI a avut o colorație mai intensă în glande și ductele glandelor (100% cazuri,  $p=0,001$ ), iar în biopsiatele histopatologice ale MG acestea au fost practic absente și a corelat cu indicele de proliferare a celulelor în ductul glandelor. Am constatat un indice proliferativ mai intens în ductul glandelor din biopsiatele cu MI, comparativ cu cele din MG.



**Figura 33. Examinarea imunohistochimică a Ki 67:**  
**a) MI, pgf. 40x0,25 b) MG, pgf. 40x0,25**

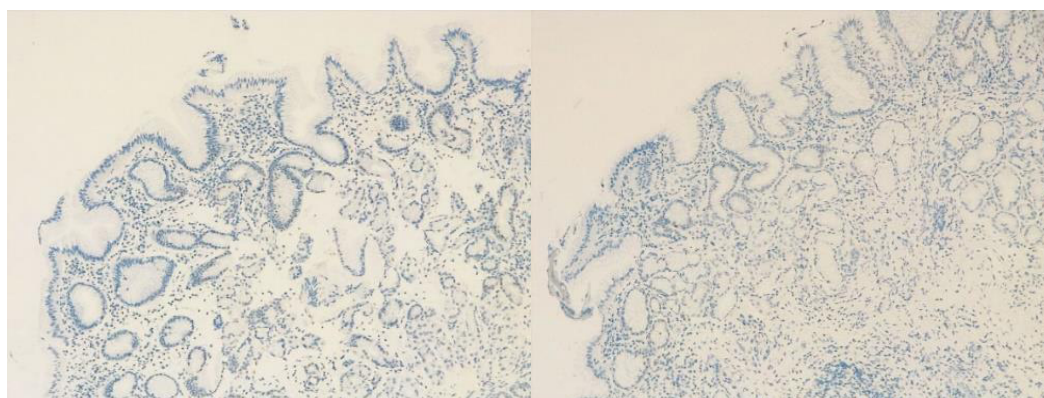
p53 este un factor de transcripție care acționează ca o genă supresoare tumorală precum cea din AC esofagian. Atunci când o celulă este suficient deteriorată, p53 inițiază apoptoza. Mutațiile inactivatoare ale genei se găsesc în numeroase afecțiuni maligne și pot fi detectate prin imunohistochimie, care arată pierderea completă (proteine/epitop absent) sau, mai frecvent, creșterea expresiei sale (datorită mutațiilor care creează o proteină rezistentă la degradare). Efectuarea imunohistochimiei pentru p53 este rareori utilă în diagnosticul da/nu a displaziei, deoarece este cel mai frecvent întâlnită în DGA și AC esofagian. Cu toate acestea, studiile au sugerat că cazurile de DGM care prezintă anomalii p53 au un risc mai mare de progresie malignă [199]. Prin urmare, p53 poate fi important ca marker al progresiei bolii.



**Figura 34. Examinarea ECM cu AC esofagian prin p53 [123]**



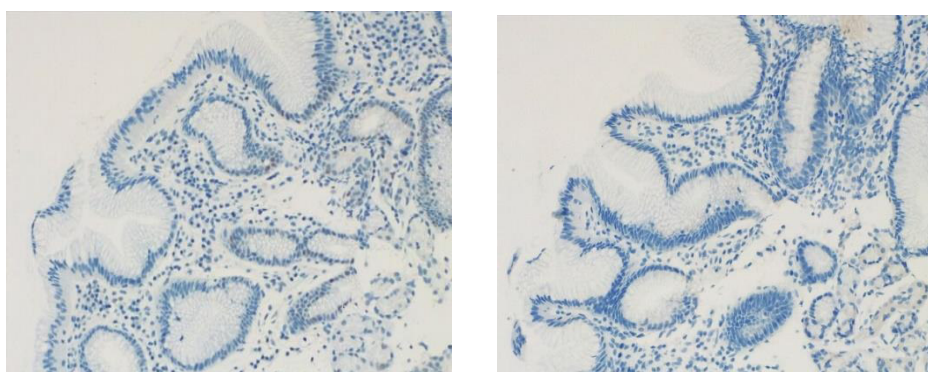
Conform rezultatelor cercetării menționăm importantă atenția interpretării petei de colorare la acest biomarker: colorarea slabă pînă la moderată poate fi observată în nucleele dispersate în schimbările reactive. Anormalitățile reale sunt prezente atunci cînd există o colorare puternică, intensă sau colorarea difuză a nucleelor. 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. Astfel se confirmă faptul că imunohistochimic p53 rămîne a fi un marker al modificărilor displazice, atunci cînd acestea sunt prezente (figura 34-35).



a b  
Figura 35. Biomarkerul p53 în cadrul studiului:

a) MG, pgf. 10x0,25 b) MI, pgf. 20x0,25

Exprimarea racemazei (racemaza  $\alpha$ -metilacil coenzima A, AMACR) a fost propusă pentru diagnosticul displazie, așa cum s-a observat că aceasta crește cantitativ, pe măsură ce ECM progresează la displazie și neoplazie, cu o variabilitate considerabilă a gradului de colorare. În cadrul studiului, AMACR a fost negativ în colorații în toate cazurile cercetate imunohistochimic, dovedind că nu este un marker specific ECM (figura 36).



a b

Figura 36. Markerul AMACR în cadrul studiului:

a) MG, pgf. 20x0,25 b) MI, pgf. 20x0,25

În AC esofagian asociat cu ECM, supraexpresia receptorului 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2) reprezintă biomarkerul terapeutic major, iar în plan diagnostic expresia

acestui prezintă interes pentru progresia displazică. În cadrul studiului, HER2 s-a dovedit a fi negativ în colorații în 100% cazuri.

Corelarea formelor de *pattern* foveolar la examenul endoscopic cu datele examenului imunohistochimic preoperator au determinat asocierea formelor vilozitate și crestate cu biomarkerii specifici MI – CK7, CK20, CDX2, în 90% cazuri ( $p=0,05$ , *ns* Fisher).

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 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). În lotul II de cercetare 3 pacienți au fost confirmați la examenul histopatologic cu DGM. Deși în loturi separate au fost cercetați mai mulți factori, în cadrul studiului de comparabilitate 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).

Supraexpresia genei supresor-tumorale p53 la pacienții cu MI este asociată cu progresia spre DGA/AC esofagian [200]. În cadrul I lot expresia acesteia 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%. Astfel am constatat că expresia p53 în biopsiile histologice de ECM reprezintă un factor asociat cu un risc crescut de progresie spre AC esofagian, iar expresia aberantă a p53 în DGM pare să confirme rate mai mari spre progresie neoplazică a ECM.

Imunofenotipul CK7+/CK20 este asociat cu AC esofagian dezvoltat pe EB, constituind un criteriu de încadrare în tipul tumoral I (Siewert). Expresia markerilor a avut o medie de 70% în lotul I de cercetare și de 100% în lotul II de cercetare. Deși pentru segmente scurte de ECM acest fenotip nu constituie metoda de diagnostic certă din cauza sensibilității reduse (conform lotului I de comparație), pe segmente > 1 cm am considerat că acesta confirmă în 100% cazuri metaplazia. În lotul II acești markeri imunohistochimici s-au dovedit a fi utili pentru diagnosticul ECM sigur, apreciind locul biopsiei (esofag/stomac) și totodată făcând distincte formele histopatologice de metaplazie certă, comparativ cu formele de inflamație reactivă.

Expresia CDX2 a caracterizat 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. De fapt, CDX2 s-a dovedit a fi un marker imunohistochimic cert al celulelor *goblet* și este direct proporțional cu riscul dezvoltării celulelor caliciforme în MG. Acesta confirmă ipoteza formării

celulelor caliciforme din substrat histopatologic gastric, iar gradul de expresie imunohistochimică a factorului corelează cu modificările histologice în secvența MG-MI-AC esofagian și poate predicta progresia spre o neoplazie esofagiană.

În cadrul cercetării, 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 bioptatele 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**

Toți pacienții incluși în lotul de cercetare au urmat tratament chirurgical, tipul intervențiilor chirurgicale însă a fost diferit, dirijat de rezultatul histopatologic al afeecțiunii metaplastice obținut preoperator, cât și de gradul de extindere a metaplastiei în suprafața mucoasei esofagiene. Selecția caracterului și volumului intervenției chirurgicale a fost determinat de complicațiile evolutive ale ECM, de tipul și patologia asociată. Astfel în cazul pacienților cu MG răspândită, MI +/- DGM, a fost indicat tratamentul endoluminal, urmat de intervenții chirurgicale laparoscopice antireflux - ca etapă ulterioară în rezolvarea completă a verigii etiopatogenetice a bolii. În cazul asocierii stenozelor, hemoragiilor recidivante ale ulcerelor Barrett, Savary, a AC esofagian s-a pledat cert pentru rezecție de esofag și esofagoplastie ulterioară. 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 pentru rezecții chirurgicale de esofag.

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. În cazul pacienților la care preoperator a fost confirmat o stenoză de esofag pe fundal de ECM sau AC s-au efectuat intervenții chirurgicale tradiționale prin extirpare de esofag, urmat de plastii cu intestin subțire sau colon. Succesivitatea metodelor de tratament a fost diferită, însă, în mare parte, s-a debutat cu tratament medicamentos antireflux și acidosupresiv (timp de 3-6 luni, fracționat în două etape, conform Anexei 6), pe al cărui fundal se finalizau examinările într-u stabilirea 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.

Tratamentul 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 conform protocolului standard, în cazul eroziilor și ulcerelor hemoragice; intervenții chirurgicale înalt specializate. Tratamentul medicamentos a avut pentru pacienți și scopul de pregătire și de reevaluarea endoscopică a modificărilor ECM. Și aceasta pentru că, asocierea diverselor grade de inflamație pe fundalul ECM, creează divergențe în aprecierea apartenenței substratului celular: metaplastie, displazie sau proces inflamator. Eradicarea modificărilor inflamatorii au permis de a cataloga cert ECM. În proiectul de cercetare tratamentul medicamentos (IPP, gastroprotectoare, prokinetice conform protocolului stabilit în proiect) a fost aplicat pacienților la diferite etape de tratament a esofagitelor de reflux.

În grupul de control au fost incluși pacienții confirmați cu ECM și au fost monitorizați clinic și paraclinic conform recomandărilor ghidurilor internaționale de supraveghere. Lotul a constiuit 61 de pacienți cu ECM (MG și MI) C0M1-C1M2 Praga criterii. În cazurile asociate cu BRGE s-a folosit și tratament medicamentos sub protocolul sus-numit. La 53 de pacienți (86,88%) din grupul de control a fost efectuat examenul histopatologic în perioada premergătoare tratamentului medicamentos, 8 pacienți (13,11%) au refuzat biopsierea, dar au accedat în studiu în baza modificărilor endoscopice. MI a fost atestată la 4 pacienți (6,55%). În nici-un caz nu a fost prezentă displazia. Scopul formării și analizei lotului de control a constiuit supravegherea pacienților cu ECM în vederea aprecierii indicelui de calitate a vieții conform chestionarului *GERD HRQL* și comparării acestui indice în lotul de cercetare la diferite etape ale tratamentului standardizat în proiectul de cercetare, și desigur un alt scop a constiuit aprecierea modificărilor evolutive pe fon de ECM pe toată perioada derulării proiectului de cercetare.

#### **4.1 Tratamentul chirurgical endoluminal al metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană**

Tratamentul pacienților cu BRGE asociată cu ECM este destinat în formă medicamentoasă și endoluminală pacienților cu MG și MI fără displazie, pacienților cu MG și MI asociată DGM și mucosectomie endoscopică *en bloc* pentru DGA circumscrișă și cancerul precoce extins în profunzime T1m-sm1. Tratamentul chirurgical a fost folosit pentru formele mai avansate. Pacienții cu ECM ultrascort ( $\leq 1,0$  cm), pacienții care au refuzat tratamentul endoscopic și chirurgical au reprezentat lotul de pacienți supuși supravegherii endoscopice.

La etapa actuală sunt stabilite două tactici curative față de neoplaziile precoce și precursorii canceroși ai mucoasei esofagiene: prima tendință adoptă chirurgia agresivă clasică, iar cea de-a doua reprezintă – chirurgia endoscopică minim invazivă. Ultima necesită dotare tehnică corespunzătoare, consumabile și tehnologii noi, dar câștigă teren prin non-agresivitate. Studiile recente pe serii prospective, randomizate, confirmă radicalitatea intervențiilor endoscopice în cazul selectării corecte a pacienților pentru mucosectomie endoscopică (MEE) [9, 80-82, 202-206].

MEE presupune excizia mucoasei esofagiene pe întreaga suprafață afectată și în profunzime prin submucoasă, cu tehnici de endoscopiei intervențională. Important este respectare criteriilor radicalității rezecției (R0, Rx, R1) și păstrarea *specimen*-ului postrezecțional preferabil *en bloc*. Riscul afecțiunii 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 displaziei,
- 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 afecțiuni concomitente și au risc sporit de hemoragie pentru MEE la moment,
- Esofagita eroziv-ulceroasă/alte forme de esofagită (micotică, virală) 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 (figura 37):

1. Rezecția Endoscopică de Mucoasă (REM),
2. Disecția Endoscopică de Mucoasă (DEM),
3. Tehnici de ablație: electrodistrucția, criodistrucția, Coagularea cu argon plasma (CAP), fotocoagularea, radioablația, ect.

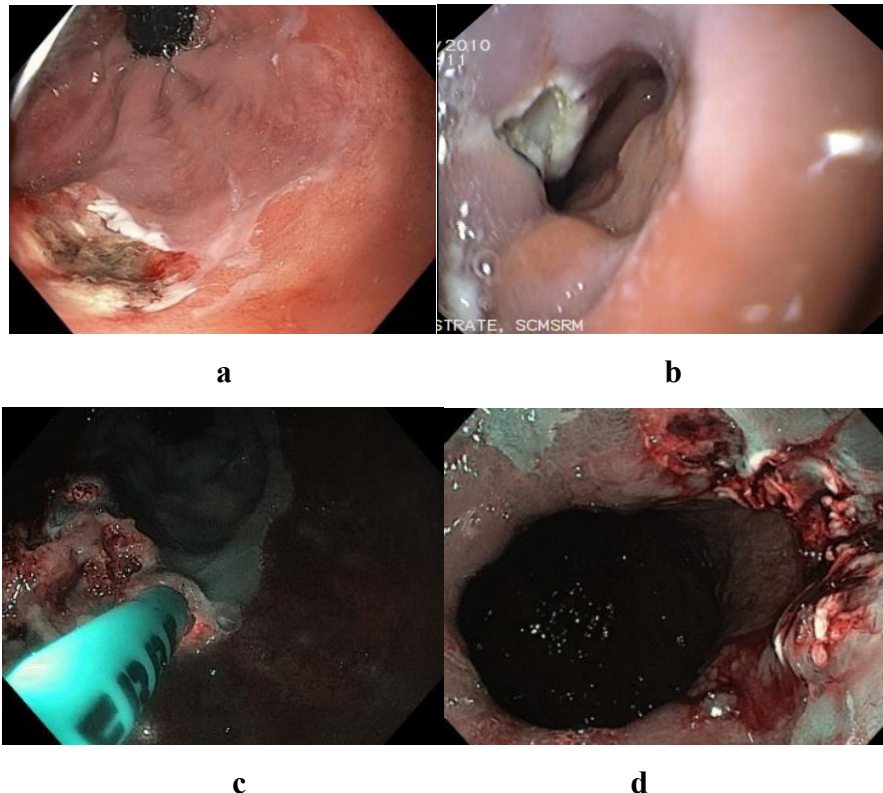


Figura 37. Tehnici chirurgicale endoluminale: a) Electrocoagulare bipolară;

b) Rezecția endoscopică de mucoasă; c, d) Ablație prin argon plasma coagulare

ECM afectează epiteliul și lamina propria. Grosimea medie a epiteliului metaplazic este de 500 nm. Grosimea medie a mucoasei este de 1,5 mm, iar grosimea maximă a peretelui esofagian

distal, măsurată prin echoendoscopie, atinge 4,0 mm [41, 139, 181, 204]. Adâncimea distrucției pentru tratamentul endoluminal, raportată în literatură, variază de la o tehnică ablativă la alta și în funcție de setările aplicate.

După electrocoagulare, aceasta este de 1,7-3,8 mm, în funcție de puterea curentului folosită, nivelul de presiune pe sondă și durata de aplicare; și este necontrolabilă în profunzime, mai ales, pentru electrocoagularea monopolară, afectând *lamina muscularis propria*, fapt ce favorizează stricturile. Pentru terapia fotodinamică (TPD) adâncimea distrucției este de 1-2 mm, dar poate fi controlată în profunzime și nu concordează direct cu apariția stricturilor. CAP folosește sonde noncontact, iar procesorul controlează computerizat adâncimea distrucției, excluzând *lamina muscularis propria* din zona de distrucție, dacă setările se fac corect. TPD și laserul *Nd: YAG* determină o adâncime a distrucției mai mare decât după electrocoagularea multipolară, care la rândul ei generează o adâncime mai mare decât CAP. Crioablația utilizată pentru tratamentul ECM produce o adâncime a injuriei de aproximativ 2 mm, însă s-a observat că utilizarea acestei metode la pacienții cu leziuni recurente, produce o adâncime a distrucției, care poate să cuprindă întreaga grosime a peretelui esofagian. Conform rezultatelor studiilor experimentale comparative ale tehnicilor: crioablația, electrocoagularea multipolară și CAP au arătat că adâncimea distrucției evoluează în două stadii. Inițial, leziunea este limitată la stratul epitelial (0,5 mm) în primele 48 de ore, apoi datorită răspunsului inflamator, care poate cuprinde întregul perete esofagian, adâncimea injuriei se extinde, cuprinzând întreagă mucoasă (1,5 mm) și submucoasă [7]. Astfel, rezultatul chirurgiei endoluminale va fi direct proporțional cu capacitatea eradicării țesutului afectat de fiecare tehnică în parte [202, 203, 205, 206].

Mucosectomia prin REM sau DEM, a revoluționat stadializarea și eradicarea ECM pentru cazurile cu DGA și AC precoce. Aceste tehnici permit îndepărtarea specimenelor mari care includ mucoasa și submucoasa și permit stadializarea postoperatorie precisă, ce determină clar modalitatea de conduită a pacientului post-tratament endoscopic. Sunt indicate în leziunile vizibile la examenul endoscopic, chiar și la pacienții cu DGA sau AC precoce [203, 207-210], deoarece îndepărtează țesutul metaplazic în limitele țesutului normal și spre deosebire de celelalte tehnici ablativă, speciemenle tisulare obținute permit evaluarea stadiului histologic și a criteriilor radicalității rezecției.

În lotul nostru de cercetare REM s-a efectuat prin diverse tehnici [3, 207]:

1. Rezecția endoscopică a mucoasei cu atașament distal (metoda Inoue) (REM C). Această metodă constă în aspirația mucoasei afectate într-un atașament din plastic, fixat pe capătul distal al endoscopului (camera de rezecție). După aspirația țesutului afectat în „camera de rezecție”, ansa se strangulează la baza leziunii și este rezecată prin electrochirurgie.

Tehnica REM C se aplică pentru rezecția *en bloc* și pentru rezecția pe fragmente a țesutului metaplazic și a leziunilor displazice extinse în caz de leziuni cu  $\emptyset < 20$  mm.

2. Rezecția endoscopică de mucoasă prin bandare (REM B, Anexa 10) este o tehnică de MEE, care constă în aspirarea țesutului afectat, pediculat, în atașamentul distal de pe endoscop și bandarea bazei acesteia, facilitând rezecția cu ansa.
3. Rezecția endoscopică a mucoasei prin tracțiune (REM T) este mai simplă pentru că se intervine concomitent cu două instrumente, oferind în schimbul aspirației, opțiunea de tracțiune cu al doilea instrument. În cadrul REM T, se respectă următoarele etape:
  - Fixarea leziunii cu instrumentul pentru tracțiune,
  - Retracția leziunii în ansa pentru MEE,
  - Strangularea ansei în limitele țesutului adiacent neafectat,
  - Rezecția propriu-zisă.
4. Rezecția endoscopică a mucoasei prin strangulare directă cu ansa (REM A) necesită ansă specială pentru MEE, care se plasează la baza leziunii după injectarea submucoasei.

Pentru REM C și REM B cele două dispozitive disponibile în comerț pentru rezecție fragmentară sunt dispozitivul *capcană-capcană* cu injectare și dispozitivul *de legare în bandă largă*. Tehnicile au o rată de succes similară, iar selecția lor este legată de preferințele operatorului [203, 207, 208]. Rezecția pe fragmente se obține deasemenea prin diverse tehnici, important este excluderea insulelor reziduale între mucoasa fragmentată. Zonele nodulare trebuie marcate cu un dispozitiv-cauter pentru a asigura margini largi, iar numărul de rezecări efectuate la un pacient depinde de suprafața mucoasei afectate. Deși nu există o limită a numărului de rezecții la o singură procedură, majoritatea endoscopiștilor nu vor depăși 50%-60% din circumferința esofagiană într-o etapă, pentru a preveni stenoza. Rezecțiile chiar și pentru ECM cu segment scurt, circumferințiale, deși tentante, sunt rareori efectuate circumferințial.

În lotul nostru de cercetare REM a fost utilizată în 14,28% cazuri (7 pacienți). Tehnica aplicată a fost *en bloc* (4 cazuri) și pe fragmente (3 cazuri) și a fost dictată de rezultatul histopatologic și de gradul de extindere a metaplaziei în suprafață, estimată conform criteriilor C&M Praga. Practic în toate cazurile indicația recomandată pentru REM a constituit-o asocierea formelor de DGM, dat fiind necesitatea obținerii analizei histologice a mucoasei îndepărtate.

Complicațiile asociate REM sunt: perforația, sîngerarea și stenoza. Rata perforației în studiile de specialitate reprezintă 0%-1% și sunt controlabile endoscopic intraprocedural prin clampare [203, 205, 207]. Sîngerarea introoperatorie în timpul procedurii de obicei se oprește spontan prin comprimare sau prin utilizarea forcepsurilor de coagulare [203, 205]. Sîngerarea întîrziată apare pînă la 3% cazuri dintre pacienți și, de obicei nu reprezintă risc major, vital pînă la diagnosticare. Hemotransfuzia și chirurgia deschisă fiind necesare cazuistic. Stricturile sunt direct



proporționale ariei rezecției sau ablației și a gradului de afectare a stratului muscular parietal (*lamina muscularis propria*). Acestea sunt tratate, în majoritatea cazurilor, fie prin dilatări cu baloanele Savary, fie prin bujări rigide [203]. Terapia farmacologică preventivă cu steroizi topici sau sistemici, asociată tratamentului endoluminal pare a fi promițătoare, dar are studii de analiză insuficiente [203, 208-210].

DEM este o tehnică de rezecție *en bloc* a mucoasei metaplazice prin submucoasă. Implementată în Japonia, în special pentru tratamentul cancerului gastric precoce, DEM a fost ulterior aplicată în afecțiunile displazice și neoplazice precoce pe întreg tractul gastro-intestinal, inclusiv în esofag. DEM necesită instrumentar costisitor, este tehnic laborioasă și are indicații clare, folosindu-se atunci când este necesar de rezecat *en bloc* o arie de mucoasă afectată mai mare de 20 mm în diametru, care nu poate fi obținută prin REM (Anexa 11). Această metodă nu poate fi aplicată în cazul confirmării prezenței metastazelor limfoganglionare. Infiltrația submucoasei, depistată ușor la examenul echoendoscopic, generează o situație de *lifting incomplet* sau *nonlifting* și constituie o contraindicație a procedurilor rezecțive, subînțelegînd neoplazie invazivă.

Această metodă are o rată mică de complicații și o eficacitate clinică bună pe termen scurt. Pe termen mediu, DEM este o metodă eficientă și sigură pentru tratamentul DGA și a AC precoce T1m, în cazuri T1sm2-3. Conform studiilor [202, 207, 208, 210] în 14-17% cazuri, la pacienții supuși DEM, la un an de supraveghere, pot apărea "leziuni metacrone postrezecție" [3, p. 128].

În studiul nostru metoda a fost aplicată în 8,16% cazuri (4 pacienți), la pacienții unde s-a constatat o MI în asociere cu displazie circumscrișă. Leziunile nodulare sau deliniolate pe fundal de ECM au fost abordate prin tehnici *en bloc* pentru a spori siguranța rezecției complete. Complicații postintervenționale în acest lot de pacienți nu s-au înregistrat.

CAP pare a fi cea mai studiată dintre toate metodele ablativă în tratamentul ECM. Curentul monopolar de înaltă frecvență este condus prin canalul endoscopului spre leziune printr-un cateter cu argon ionizat. Adîncimea leziunii produse de CAP este mai mică decît cea produsă de TPD sau laser, în funcție de selectarea curentului folosit și este controlabilă permanent computerizat de procesorul aparatului. Nivelul energetic utilizat variază între 56 și 90W [207, 209, 210]. Deși, CAP se poate aplica unei arii tisulare extinse producînd leziuni superficiale de numai 0,1-0,3-1,0 mm cu riscuri de stenozare minime, CAP este o metodă endoscopică non-contact, sigură și eficientă [207-208]. În studiul nostru această tehnică a fost una care s-a impus prin eficacitate înaltă, accesibilitate și complicații reduse. A fost aplicată în mai mult de 75% cazuri (38 pacienți). 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 în cazul pacienților cu BRGE și terapie

medicamentoasă antisecretorie și prokinetică conform protocolului. Reepitalizarea cu formarea epiteliului neoscuamos, indiferent de numărul de ședințe și durata tratamentului medicamentos s-a confirmat endoscopic și histopatologic în toate cazurile (figura 38).

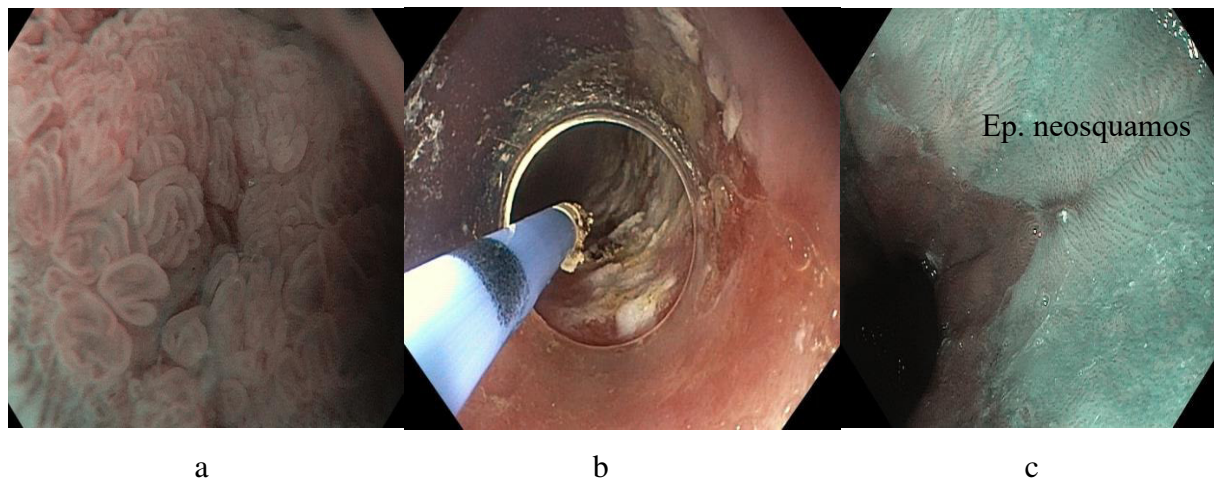


Figura 38. **Tratamentul endoluminal al ECM prin procedura CAP:**

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

Menționăm că nerespectarea regimului medicamentos post-ablație a confirmat direct proporțional reepitelizarea patologică repetată cu epitelii columnar și a necesitat reablație.

Pentru confirmarea celor expuse mai sus, prezentăm următorul caz clinic (LEDA, CM Excellence):

**Caz clinic.** Pacient T.A., 23 ani, sex masculin, locuitor - mediul urban, se adresează pentru consultul specialistului chirurg în mod programat. Motivele adresării: tuse seacă, frecventă, de mult timp, dureri cu caracter de arsură la nivelul epigastrului, disconfort abdominal postprandial, eructații postprandiale, starea generală alterată. Antecedente eredo-colaterale: fără particularități patologice. Antecedente fiziologice: neagravată, cu dezvoltare neuro-somatică bună. Antecedente personale patologice: apendiceectomia la 13 ani. Condiții de trai: satisfăcătoare, nefumător, regim alimentar instabil, moderat consumator de cafea, de produse alimentare picante și grase. Tratament anterior: Tratament periodic, simptomatic la apariția acuzelor sus-numite cu diversă terapie a/algică și a/spastică cu efect terapeutic de moment. Istoricul bolii: Se consideră bolnav de 3 luni, de când în urma unui acces de tuse seacă au apărut vome cu conținut alimentar și striuri de sânge. Examinarea clinică a pacientului fără particularități patologice. Examinare paraclinică: Examenul endoscopic: **Concluzie:** Hernie esofagiană axială, incompetența JEG gr. IV Hill. Esofagită erozivă. Esofag columnar metaplaziat (Esofag Barrett?) C2M3. Pacientului i-a fost indicat: tratament medicamentos – 1 lună. Efectuarea endoscopiei de control. Biopsierea ariilor de ECM (esofag Barrett). La examenul de control peste 1 lună: Ariile de inflamație acută au regresat sub controlul tratamentului

medicamentos. Se atestă prezența herniei hiatale, ECM C2M3. Au fost prelevate biopsii din zonele suspecte de ECM, esofag Barrett (figura 39).

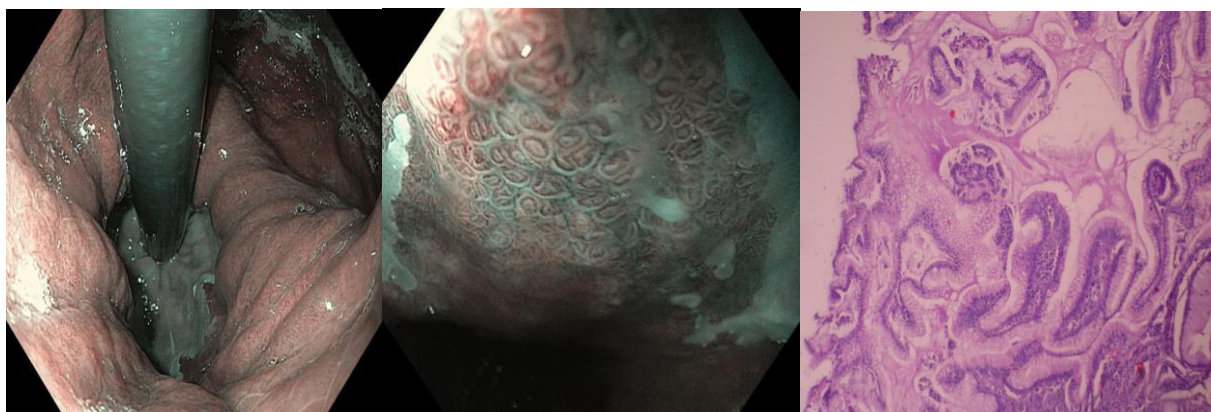


Figura 39. Examinarea endoscopică și histologică (colorația H&E, pgf. 10x0,25) pacientul T.A. Concluzie histopatologică nr. 164: metaplazie intestinală cu displazie de grad minor. Au fost stabilite indicații pentru CAP a zonei de metaplazie columnară confirmată. Contraindicații absente. Accordul pacientului la intervenție primit. Control endoscopic la o 1 lună: **Concluzie**: Hernie esofagiană axială, incompetența JEG gr. IV Hill. Stare necomplicată după ablație CAP pentru esofag Barrett. Etapa II; intervenția chirurgicală antireflux: Cura herniei hiatale laparoscopic, fundoplicație anterioară procedeu Hill-Lortat-Jakob în varianta modificată (figura 40).

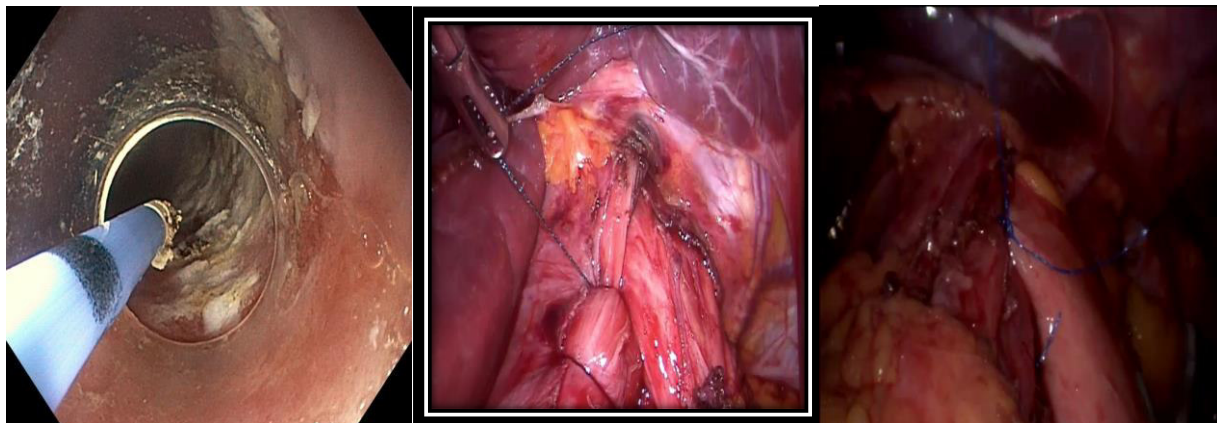


Figura 40. Aspect intraoperator (endoluminal și laparoscopic) pacientul T.A.

Evoluția postoperatorie: Favorabilă, plăgile postoperatorii cu cicatrizare primară. La a treia zi postoperator în stare satisfăcătoare pacientul s-a externat la domiciliu. Tratament medicamentos ambulator: IPP, prokinetice. Monitorizare clinico-paraclinică în dinamică la 1 lună, 6 luni, 1 an - fără date de recidivă a ECM și HH.

Principiul electrocoagulării multipolare (ECMP) constă în acțiunea cu curent de înaltă frecvență la nivelul mucoasei esofagiene metaplaziate, printr-o sondă bi- sau multipolară condusă în esofag pe cale endoscopică. Succesul ablației ECM prin această metodă scade semnificativ, dacă lungimea mucoasei metaplazice depășește 4 cm [207]. Avantajul ei constă în disponibilitatea

aparatajului și costul nesemnificativ al intervenției. Dezavantajul este că uneori, ablația completă necesită mai multe ședințe de tratament [3, p. 126].

Tratamentul rezektiv endoluminal a fost aplicat la 49 de pacienți (80,32%), s-a reușit exereza *en bloc* (11 cazuri, 22,44%) și pe *fragmente* (38 cazuri, 77,55%). Reușita tehnicilor a fost determinată de rezultatul histopatologic preoperator și de gradul de extindere a metaplaziei în suprafața mucoasei esofagiene. La 2 pacienți incluși în proiectul de cercetare, din cauza extinderii limitate a procesului metaplazic în suprafața mucoasei esofagiene (C0M1) și rezultatului histopatologic de MG, dar care clinic și paraclinic asociau un reflux sever conform datelor pH-metriei și esofagomanometriei s-a aplicat tratament medicamentos standard conform indicațiilor protocoalelor de specialitate și aplicarea ulterior a operațiilor antireflux pe cale laparoscopică. Tactica medico-chirurgicală la acești pacienți a fost determinată conform directivelor strategice de supraveghere a pacienților cu ECM, cu acordul pacientului. În studiu, cel mai frecvent au fost utilizate: CAP, REM și DEM (tabelul 21).

**Tabelul 21. 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%	
Electrodistrucția bipolară	1	2,04%	
Total	49	100%	

*Notă:* REM: Rezeție Endoscopică de Mucoasă;

DES: Disecție Endoscopică de Submucoasă;

CAP: Coagulare cu Argon Plasmă

CAP a fost efectuată în condiții de ambulator, cu suport anestezic intravenos folosind unitatea electrochirurgicală ERBVio 200D în combinație cu ERBE APC2, Germania, cu sonde de ablație cu flux direct lateral și circular de argon, viteza de transmitere a constituii 0,3-0,5 l/min și o putere de la 30-60 Wt, în funcție de scop și condiții locale. În cazul pacienților cu afecțiuni noncirculare < 1/3 perimetru, tratamentul s-a aplicat într-o singură etapă. În cazul pacienților cu ECM circular sau extindere > 1/3 perimetru, tratamentul s-a aplicat în 2-3-4 etape cu scop de profilaxie a stenozelelor. Etapa ulterioară s-a indicat după constatarea cicatrizării depline și corecte a defectului anterior, în mediu peste 1,5-2 luni.

Frecvența etapelor de ablație endoscopică a fost determinată nu atât de lungimea segmentului afectat, cât de extinderea circulară a metaplaziei în perimetrul esofagului și a fost determinată principial cu scop de evitare a stenozelelor. (tabelul 22)

**Tabelul 22. Numărul de ablații endoscopice repetate în funcție de extinderea metaplaziei la pacienții din lotul de studiu**

<b>Criteriile C&amp;M</b>	<b>1/3</b>	<b>2/3</b>	<b>Circulare</b>	<b>Total</b>
<b>C0M1</b>	3(50%)	2(33.3%)	-	5(100%)
<b>C0M2</b>	2(33.3%)	2(33.3%)	-	5(100%)
<b>C0M3</b>	9(100%)	-	-	9(100%)
<b>C0M4</b>	1(50%)	1(50%)	-	2(100%)
<b>C1M3</b>	9(81.81%)	1(9.9%)	1(9.9%)	11(100%)
<b>C1M4</b>	5(100%)	-	-	5(100%)
<b>C1M5</b>	6(75%)	-	2(25%)	8(100%)
<b>C2M4</b>	2(100%)	-	-	2(100%)

În urma mucosectomiei endoscopice la 48 de pacienți (97,95%) la care s-a intervenit endoluminal, s-a obținut epitelizarea plăgilor postoperatorii cu epiteliu neoscuamos tipic și doar într-un caz prezența zonelor restante de epiteliu columnar, la 2 luni după intervenția endoscopică endoluminală primară a necesitat ablația prin CAP cu efect pozitiv din prima etapă. Postoperator toți pacienții incluși în studiu au urmat tratament acidosupresiv și prokinetic timp de 3-4 săptămâni cu scop de excludere a factorului agresiv care stimulează epitelizarea patologică.

#### **4.2 Tratamentul chirurgical laparoscopic al metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană**

Tratamentul chirurgical laparoscopic al ECM este identic cu cel aplicat pentru BRGE și esofagită de reflux, cu excepția displaziei severe, sau al complicațiilor când este indicată esofagectomia [3, p. 116]. În lotul nostru de cercetare, fundoplicațiile laparoscopice au constituit etapa secundă a tratamentului chirurgical, postmucosectomie și a fost indicat în toate cazurile unde clinic și paraclinic a fost demonstrată incompetența barierei antireflux.

Implementarea chirurgiei laparoscopice cu realizarea fundoplicaturii antireflux în tratamentul BRGE are un succes incontestabil, realizând dezideratele chirurgiei clasice în abord miniinvaziv.

Indicațiile tratamentului chirurgical prin fundoplicatură în studiu au fost [197]:

- a) pirozis și regurgitații incomplet controlate de tratamentul medicamentos,
- b) simptomatologia respiratorie/ORL indusă de RGE,
- c) dorința pacientului de a opri tratamentul cu IPP,
- d) complianța scăzută a pacientului la tratament,
- e) costul ridicat al tratamentului medicamentos,
- f) pacienți tineri pentru care tratamentul medicamentos pe viață nu e indicat.

Intervenția chirurgicală antireflux în BRGE a inclus 3 etape principale [3, p.116]:

1. Expunerea hiatusului esofagian – disecția hiatului esofagian,
2. Un procedeu de crurorafie (anterioară/posterioară sau combinată) în asociere cu mobilizarea HH, dacă aceasta coexistă,
3. Procedeu de fundoplicație (completă sau parțială).

Obiectivele intervenției antireflux au fost următoarele [3, p. 116]:

1. Refacerea competenței SEI;
2. Îmbunătățirea evacuării gastrice;
3. Ameliorarea clearance-ului esofagian;
4. Blocarea RGE.

Dintre numeroasele procedee chirurgicale, cel mai frecvent indicat în practică este procedeul Nissen sau în derivația sa - procedeul Nissen-Rossetti, aplicabil atât prin abord clasic, cât și prin abord laparoscopic [3, p. 116]. Alegerea procedeeului tehnic este atât o preferință a operatorului, determinată de indicația intervenției chirurgicale, dar și o condiție dependentă de particularitățile anatomice apreciate pre- și intraoperator pentru fiecare pacient în parte. Menționăm că „procedeul Nissen este contraindicat în condiții de brahiesofag” [3, p. 116], contractibilitate și peristaltică compromisă a esofagului (perstaltism total ineficace/peristaltism fragmentat), în acest caz se aplică operația Collins-Nissen, iar dacă SEI este unul competent sunt preferabile fundoplicaturile parțiale anterioare sau posterioare tip Dor, Toupet sau Lortat-Jacob.

Fundoplicatura Nissen se realizează tehnic prin manșonarea fornixului gastric în jurul esofagului, formînd o valvă pe 360°, cu o lățime de aproximativ 4-5 cm, astfel restabilind bariera antireflux. În acest procedeu, se mobilizează marea curbură în regiunea fornixului gastric, și se secționează ligaturînd - vasele gastrice scurte, atunci cînd acestea limitează formarea manșonului gastric antireflux (figura 41, a). Varianta Rossetti a procedeeului Nissen, constă în formarea unei valve pe 360°, dar cu o lățime de numai 2-3 cm (figura 41, b).

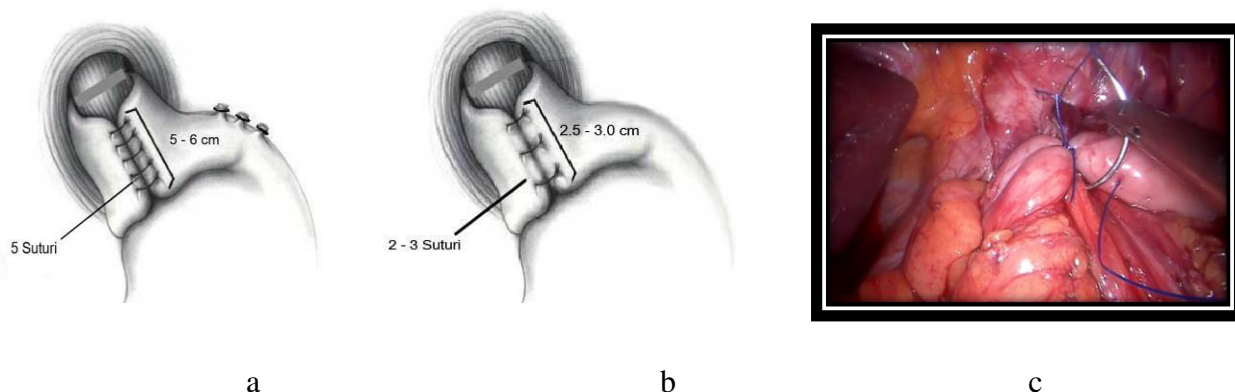


Figura 41. **Fundoplastii totale 360°:**

**a) Fundoplicatura Nissen, b, c) Fundoplicatura Nissen- Rossetti [3, p. 117]**

Astfel, ”complicațiile postoperatorii (disfagie, gass-bloat syndrom) sunt mult mai rare. Valva trebuie să fie realizată prin calibrare pe un esofag intubat cu o sondă oro-gastrică Faucher de 22°Fr, iar primul fir trebuie să ancoreze și fața anterioară a esofagului pentru a exclude posibilitatea telescopării acestuia prin valvă. În final, rezultă un manșon ce creează o zonă de presiune necesară barierei antireflux. Pentru a ne convinge că manșonul nu este strâns mulat pe esofag, la finele operației, se efectuează un control cu vârful unei pense Babcock, care trebuie să pătrundă cu ușurință între manșon și esofag” [3, p.117, 11, 147].

Tehnica Toupet reprezintă o variantă a hemivalvelor, montată posterior pe 180° sau pe 270°, fixată: în primul caz cu suturi pe marginea dreaptă a esofagului, iar în al doilea caz – pe ambele margini ale esofagului (figura 42 a, b). Cu scop de menținere a carcasei antireflux - hemivalva se ancorează suplimentar la pilierul drept al diafragmului.

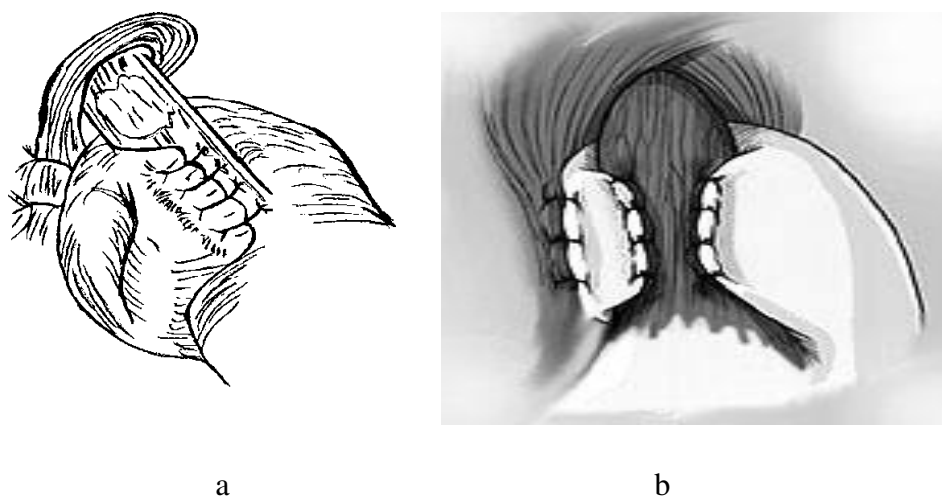


Figura 42. Fundoplicatura posterioară parțială Toupet a)180°; b) 270° [3, p. 118]

Metoda dată prezintă interes major în cazul pacienților cu dismotilități esofagiene (peristaltism ineficace, peristaltism fragmentat, funcția contractilă a esofagului cu un DCI < 450) sau/și incompetența SEI. Fundoplicatura tip Dor pe 180° (figura 43) și fundoplicatura Lortat–Jacob 270° reprezintă hemivalve în varianta anterioară.

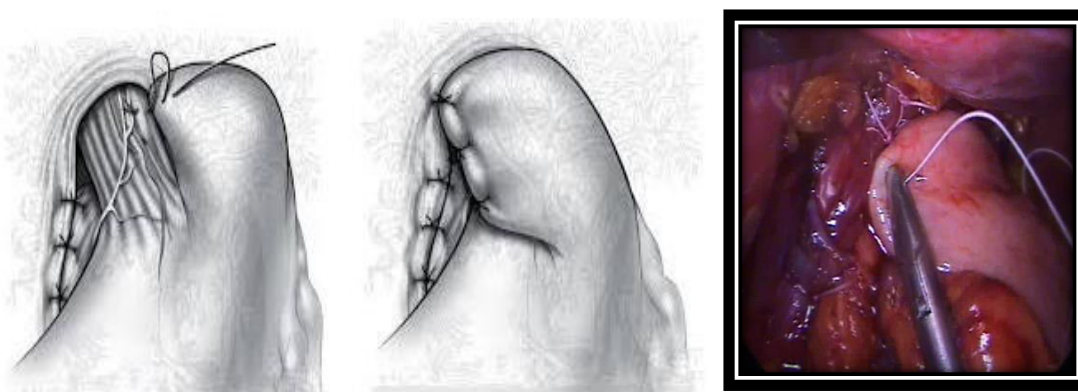


Figura 43. Fundoplicatura parțială anterioară Dor la 180° [3, p. 119]

Deși fundoplicațiile în varianta de 180° au fost intens practicate la etapa de implementare a tratamentului antireflux în tratamentul chirurgical al BRGE, în timp acestea au demonstrat o eficiență scăzută, datorită reinstalării semnelor de RGE, deaceia astăzi fundoplicațiile parțiale anterioare pe 270° au devenit tot mai acceptate de către chirurgii practici nu doar pentru faptul că sunt tehnic mai ușor realizabile, dar și pentru că permit crearea unui manșon antireflux mai sigur, și pot fi aplicabile în cazurile de dismotilități esofagiene.

Rezultatele chirurgiei antireflux în tratamentul BRGE și a complicațiilor acestuia (ulcer, de exemplu) sunt excelente și în general, mai bune pe termen lung decât terapia medicamentoasă modernă [3, p. 119], dat fiind faptul căci controlează mai bine RGE și astfel constituie un obstacol pentru agresivitatea refluxatului și instalarea complicațiilor prin ECM.

În tratamentul pacienților cu ECM, rezolvarea chirurgicală a RGE prin procedeele chirurgicale antireflux reprezintă în fond, rezolvarea cauzei bolii și a factorului cauzal pentru modificările metaplazico-displazice ale ECM. Aplicarea valvelor antireflux pentru ECM ca factor de sinestătător (fără eradicarea endoluminală a metaplaziei) nu va rezolva/regresa metaplazia, și mai mult modificările ce pot apărea ulterior pe acest ECM sunt practic imprevizibile.

Tratamentul chirurgical antireflux în cadrul studiului nostru a constituit etapa secundă intervențiilor chirurgicale endoluminale, iar ca indicații operatorii 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” [7, p. 42]. Procedul Hill-Lortat-Jacob în varianta modificată la 270° (42,85%) a fost aplicat în cazul asocierii BRGE cu un peristaltism fragmentat și/hipotonia esofagiană, tipul Hill-Nissen-Rosseti (38,77%) – a fost indicat în cazurile certe de peristaltism esofagian intact și prezența unui reflux sever, procedul 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 44).

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



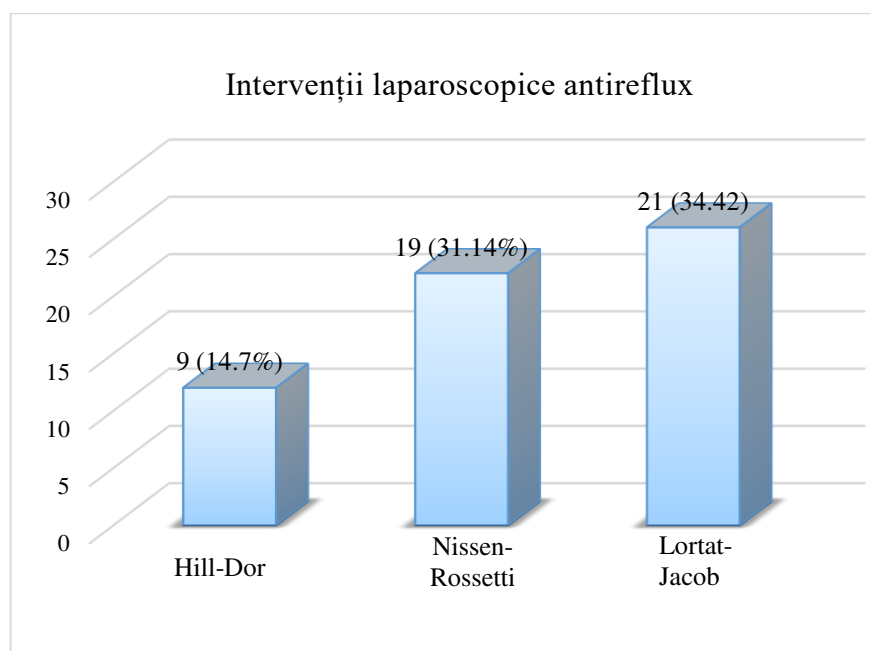


Figura 44. **Raportul intervențiilor chirurgicale antireflux în lotul de studiu**

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

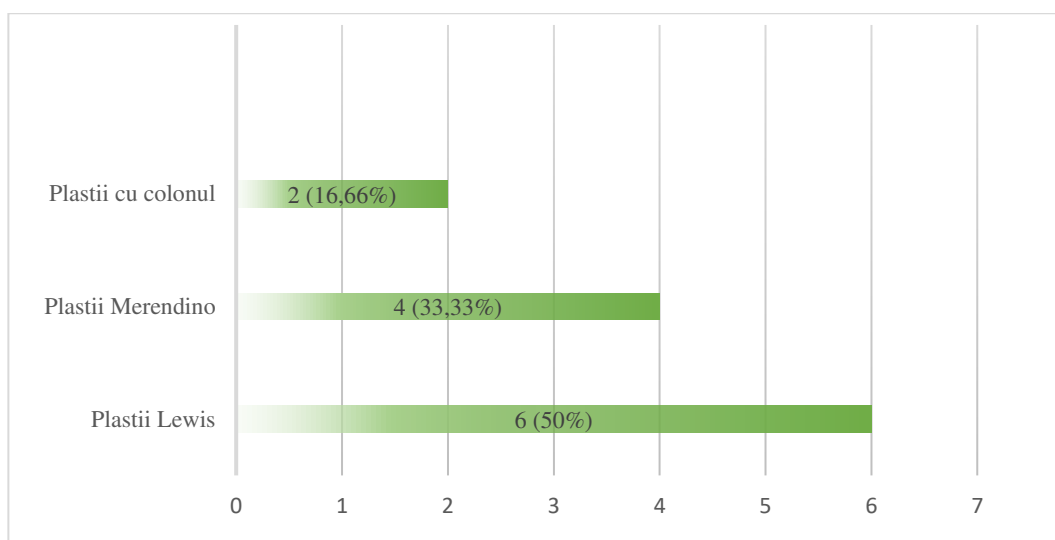
Complicațiile evolutive ale ECM pot determina forme inflamator-erozive (esofagite, ulcere Barrett, Savary, Wolf, Layll, HDS, stenoze esofagiene) și forme cu potențial neoplazic: DGM, DGA sau chiar AC esofagian.

Dacă în cazurile de EB fără asocierea formelor displazice, direcțiile strategice de supraveghere și tratament, actualmente au un protocol clar, cu indicații evidente ale tratamentului minim invaziv (rezektiv endoscopic) sau supraveghere endoscopică, în formele complicate de tip displazic ale EB și ECM extins, tratamentul optim rămâne controversat. Și aceasta, pentru că o supraveghere endoscopică a unei DGM de ECM pînă la momentul confirmării AC esofagian sau o rezecție endoscopică a substratului afectat (fără cunoașterea gradului de afectare limfoganglionară) nu garantează curabilitatea bolii. S-ar părea că rezolvarea optimă a unei displazii din considerentele potențialului oncologic – ar fi o esofagectomie, însă principala critică a acesteia este că: intervenția chirurgicală este una tehnic laborioasă cu o morbiditate și mortalitate înaltă. Pentru reducerea acestor inconveniente, în centrele cu experiență în chirurgia esofagiană, în ultimii ani s-a introdus chirurgia minim invazivă, astfel fiind redusă trauma operatorie. Oportunitatea realizării acestor intervenții este însă restrînsă din cauza costurilor mari pentru achiziționarea și întreținerea aparatului chirurgical.

Esofagectomia reprezintă soluția chirurgicală pentru pacienții cu AC esofagian, DGA cu atipie marcată și afectare limfoganglionară, stenoze esofagiene inflamatorii, HDS repetate din ulcerele ECM. Tipul rezecției esofagiene va fi determinat de complicația ECM evoluată, timpul operator (urgent/programat) și nu în ultimul rînd de statutul somatic al pacientului. Astfel în cazul

HDS repetate, refractare tratamentului medicamentos și în cazul stenozelor esofagiene benigne, rezecția esofagiană va viza un segment scurt și aplicarea unei anastomoze esogastrice (cu excepția cazurilor când aceasta nu poate fi realizată pe motiv tehnic – rezecție de stomac în antecedente), pe când rezecțiile esofagiene pentru DGA sau AC esofagian vor impune rezecții de esofag largi, cu limfodisecție regională conform regulilor oncochirurgiei. În cazul stenozelor canceroase, AC esofagian operația optimală este rezecția esogastrică cu limfodisecție abdomino-mediastinală. În cazul cancerului incipient indicația la intervențiile chirurgicale radicale extinse necesită a fi bine chibzuită din cauza riscului complicațiilor postoperatorii, precum și a efectelor secundare la distanță. Astfel mai indicată în acest caz este rezecția distală de esofag, a JEG, a 2/3 proximale ale curburii mici și a fornixului gastric cu preservarea nervilor vagi și limfadenectomie abdomino-mediastinală în bloc prin abord abdominal și frenotomie radiară perihiatală. Refacerea continuității digestive se realizează optim prin interpoziție jejunală isoperistaltică retrocolică și retrogastrică – procedeul Merendino. Acest procedeu are o morbiditate și o mortalitate scăzută conferind șansa de vindecare cu prognostic postoperator bun la mai mult de 90% din pacienți. În cazul tumorilor incipiente, o alternativă o constituie esofagectomia minim invazivă, care prezintă o morbiditate mai redusă conform statisticelor (cu 1,4% mai puțin decât în abordul clasic) și o recuperare postoperatorie mai redusă, cu o medie de spitalizare de 7 zile [211-213]. Abordul minim invaziv este realizat prin toracoscopie și laparoscopie cu efectuarea esofagectomiei, iar reconstrucția tractului digestiv se finalizează prin ascensionare tubului gastric transmediastinal și aplicarea anastomozei cervicale în manieră deschisă. În cazul în care reconstrucția cu tub gastric este imposibilă se renunță la abordul minim invaziv.

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 cu DGM s-a pledat pentru aplicarea tratamentului resectiv endoluminal în primă etapă, iar ulterior în etapa secundă, tratament chirurgical laparoscopic antireflux sub controlul tratamentului medicamentos conform algoritmului de tratament al proiectului de cercetare. În cazul pacienților care asociau forme de DGA sau chiar AC esofagian confirmat, complicațiile prin stenoze postinflamatorii sau HDS din ulcerele Barrett (2 cazuri) repetate s-a pledat 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 (procedeul Lewis), procedeul Merendino a fost aplicat la 4 pacienți (33,33%), iar substituțiile cu colon au fost aplicate în 2 cazuri (16,66%) - figura 45.



**Figura 45. Tipul și raportul esofagoplastiilor efectuate în lotul de cercetare pentru ECM complicat**

O abordare deosebită au necesitat-o pacienții cu urgențe chirurgicale: HDS, stenoze decompensate. Ei au constituit grupul de cazuri (5 cazuri, 6%) ce au necesitat spitalizare urgentă pentru tratament în secțiile de terapie intensivă cu corectarea sindromală a parametrilor paraclinci pentru atingerea indicilor de operabilitate după caz. După pregătirea preoperatorie au fost supuși intervențiilor chirurgicale resective în aceeași internare 4 pacienți (33,33%), iar în 2 cazuri (16,66%) a fost necesară etapizarea intervențiilor chirurgicale cu aplicarea prealabilă a gastrostomelor de alimentație în prima etapă și a esofagectomiei în etapa secundară.

#### **4.4 Rezultatele tratamentului chirurgical în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană**

La toți pacienții lotului de cercetare evoluția postoperatorie a fost determinată de patologia de bază. Astfel că pacienții care au fost diagnosticați în stadii evolutive precoce și la care tratamentul chirurgical aplicat a fost unul preponderent minim invaziv, evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu rezultat bun și foarte bun în perioada postoperatorie imediată și tardivă [7, p. 42], demonstrat prin examinările clinico-paraclinice (examenul clinic, EDS, examenul radiologic baritat, pH-metria, esofagomanometria și aprecierea calității vieții conform chestionarului *GERD-HRQL*). Urmărirea clinico-paraclinică a acestor pacienți a fost efectuată la 1 lună, 6 luni, 1 an și respectiv 2 ani postoperator.

Rezultatele terapeutice pentru pacienții incluși în proiectul de cercetare au fost dependente de mai mulți factori:

- De tipul histopatologic al ECM diagnosticat preoperator,
- Gradul de răspândire a procesului metaplazic în suprafața mucoasei esofagiene,

- Asocierea complicațiilor inflamatorii (esofagite, HDS, ulcere, stricturi),
- Asocierea complicațiilor displazice (DGM, DGA) sau neoplazice (AC esofagian),
- Prezența patologiilor concomitente ale JEG (BRGE, HH) sau cu altă localizare (obezitatea, litiaza biliară, ulcerul gastro-duodenal),
- Timpul operator (intervenții chirurgicale de urgență/programate).

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 piroziselui 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. Tratamentul medicamentos a constituit principiul terapeutic la pacienții din lotul de control. În acest lot deasemenea s-a constatat regresia esofagitelor de reflux, însă nici-un pacient nu a fost exclus din grupul de control pe motivul vindecării ECM sub controlul terapiei medicamentoase și nici într-un caz nu a fost constatată regresia ECM. 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 EBUS de la EBSS constatat 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  $1,01 \pm 0,3$  cm (95% CI 0,83-1,21) și respectiv  $2,02 \pm 0,21$  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.

Tratamentul medicamentos aplicat pacienților cu ECM în studiu a reprezentat medicația antisecretorie standart indicată pacienților cu BRGE cronică. Introducerea IPP a revoluționat controlul RGE la pacienții cu ECM și reprezintă varianta optimă pentru tratamentul esofagitei de reflux, fiind net superioară tratamentului cu inhibitori ai H<sub>2</sub> receptorilor. Eficacitatea maximă se apreciază în cazul esofagitelor de reflux stadiul A-B, mai puțin în cazul esofagitelor severe. Tratamentul medicamentos poate reduce aciditatea unui refluxat mixt, însă în prezența unui reflux alcalin, care este la fel de agresiv în cazul ECM, se favorizează evoluția metaplaziei cu remisia clinică a simptomatologiei. De aceea pentru o strategie terapeutică corectă, considerăm absolut necesară evaluarea pH-metrică a pacienților cu ECM.

Complicațiile postoperatorii ale intervențiilor chirurgicale endoluminale aplicate în lotul de cercetare sunt caracterizate conform tabelul 23.

Tabelul 23. **Complicațiile postoperatorii ale tratamentului minim invaziv (endoluminal și endoscopic) în studiu**

	REM		DEM		CAP		Operații antireflux
	Imediate	Tardive (>1 lună)	Imediate	Tardive (>1 lună)	Imediate	Tardive (>1 lună)	
Sîngerare	2	-	1	-	-	-	-
Durere retrosternală	1	-	1	-	2	-	-
Disfagie tranzitorie	-	-	-	-	-	-	7
Stenozare esofagiană	-	1	-	-	-	-	-
"Insule restante" de ECM	-	-	-	-	-	1	-
Recidiva de ECM (>1an)	-	-	-	-	-	-	-
Recidiva RGE							1

Pentru pacienții din lotul de cercetare care au fost supuși intervențiilor chirurgicale endoluminale (49 cazuri) – în 100% s-a atestat neoepitelizarea țesutului rezectat la examenul EDS de control în perioada de supraveghere tardivă și nici într-un caz nu a fost constatată recidiva ECM. Analogic datelor de literatură, și în lotul nostru de cercetare s-a constatat că reușita intervențiilor este mult mai mare în formele limitate, care nu depășesc 50% din suprafața circumferințială a mucoasei esofagiene [203, 205]. În acest caz este posibilă rezecția *en bloc* a substratului metaplaziat într-o singură ședință. În cazul extinderilor care depășesc 2/3 din suprafața circulară a mucoasei esofagiene - deși s-ar părea că mucosectomia circulară crește gradul de radicalitate a intervenției chirurgicale, crește totodată și riscul formării stenozelor cicatriciale postoperatorii. Deaceia în cazul leziunilor metaplazice care depășeau 50% din circumferința mucoasei esofagiene s-a pledat pentru o etapizare a intervenției endoluminale în 2-3-4 proceduri cu diferența de timp între proceduri de cel puțin 2-3 săptămîni sub protecția tratamentului medicamentos cu IPP și a pansamentului gastric [7, 207]. Perioada între procedurile endoluminale cu tratament medicamentos a fost determinată de timpul necesar reepitelizării mucoasei rezectate (*turnover*-ul mucoasei esofagiene - este de aproximativ 21 zile [217]).

Din totalul pacienților supuși REM, un caz, MI cu C3M2 răspîndire conform criteriilor Praga, după aplicarea mucosectomiei circulare, la 3 săptămîni de la intervenția chirurgicală s-a complicat prin disconfort la deglutiția produselor proponderent solide, iar la examenul radiologic s-a confirmat diagnosticul de stenoză cicatricială postoperatorie. La acest pacient s-a reintervenit printr-o bujare endoscopică soldată cu succes. La 2 ani de urmărire pacientul nu a prezentat recidive de MI și nici stenoză esofagiană. Un caz a fost complicat cu hemoragie întârziată (apărută la aproximativ 72 ore de la intervenția chirurgicală) și a fost menajat medicamentos cu preparate hemostatice. Pacienții cu DES nu au suportat complicații intraoperatorii în timpul manevrelor chirurgicale și nici în perioada postoperatorie imediată/tardivă.

CAP a fost procedura cea mai frecvent aplicată în lotul de cercetare. Gradul de răspândire a procesului metaplazic în suprafața mucoasei esofagiene a dictat tactica operatorie. În cazul ECM cu SS tehnic procedurile endoluminale au fost realizate facil și nu au avut complicații intraoperatorii. Postoperator la examenul de control în toate cazurile s-a atestat o epitelizare totală cu țesut neoscuamos. În procesele extinse, doar un caz cu C2M7 în urma procedurilor postCAP la EDS de control după procedura a 3 a atestat prezența unei insule restante de MI ( $\varnothing$  - 0,2 mm) care a fost înlăturată în aceeași ședință, ulterior cu constatarea ablației totale a metaplaziei la examenul endoscopic de control.

Important e că terapia endoscopică cu REM, DEM sau CAP trebuie utilizată numai atunci când riscul metastazelor limfoganglionare este minim și se așteaptă o vindecare după aplicarea tratamentului local. Riscul metastazelor limfoganglionare este legat de adâncimea invaziei, de tipul leziunii histologice și de gradul de implicare a rețelei limfatice sau vasculare. Obligația endoscopistului este de a se asigura că pacientul nu este subevaluat și nu pierde șansa de vindecare.

În perioada tardivă postablație a țesutului metaplazic la 3 luni de urmărire, la examenul de control endoscopic la toți pacienții a fost confirmată neoeptelizarea țesutului scuamos, biopsii postablație au fost prelevate la 24 pacienți (48,97%), iar la examenul histopatologic nu au fost atestate semne de zone restante sau de recidivă a ECM, nici într-un caz nu au fost găsite „*glände îngropate*” (figura 46).

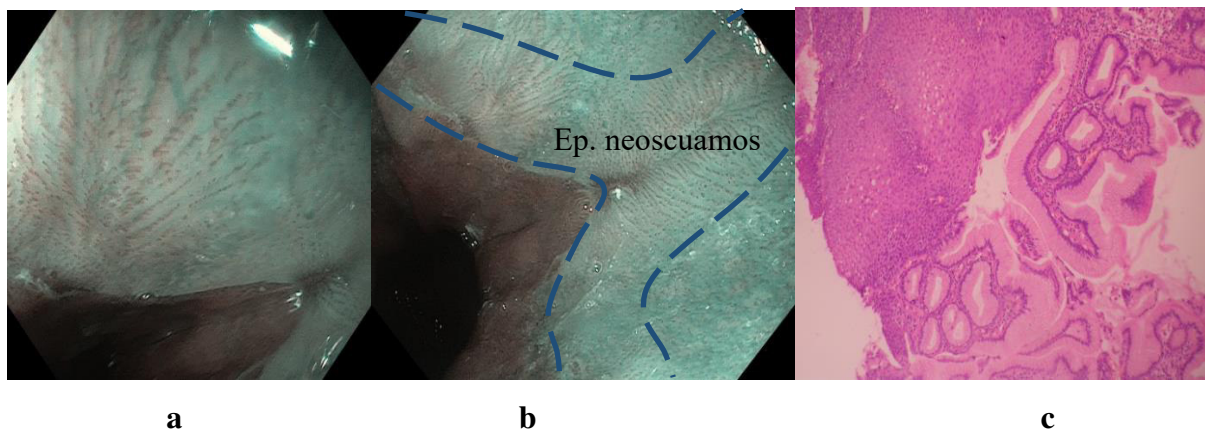


Figura 46. Epiteliu neoscuamos: a, b – aspect endoscopic, c – aspect histologic (colorația H&E, pgf. 10x0,25)

Tratamentul endoluminal în toate formele aplicate în proiectul de cercetare a demonstrat o eficacitate înaltă în perioada postoperatorie tardivă conform EDS la o urmărire > 2ani.

Pacienții la care s-a intervenit chirurgical prin aplicarea fundoplicațiilor pentru incompetența SEI și rezolvarea BRGE deasemenea au avut un rezultat postoperator satisfăcător, s-a atestat 1 caz (2,04%) de RGE refractar care a necesitat reintervenția chirurgicală în manieră laparoscopică cu reconstrucția manșonului antireflux din hemivalvă anterioară în valvă totală. Disfagia postoperatorii la acești pacienți a corelat cu tipul manșonului antireflux aplicat, precum și cu tipul

și gradul de dismotilitate esofagiană înregistrat la examenul manometric. Astfel aceasta a fost mai frecventă la pacienții cu fundoplicații Nissen-Rossetti – 7 pacienți (14,28%) și peristaltismul ineficient – 12 pacienți (24,48%). Esofagitele de reflux și regurgitațiile, precum și semnele atipice (ORL, bronhopulmonare) au fost simptomele cele mai bine controlate în perioada postoperatorie (94% și 98%,  $p=0,0041$  Linkelihood ratio).

Scopul major a intervențiilor chirurgicale antireflux a constituit controlul RGE. Eficacitatea manșonului antireflux creat a fost apreciată prin examenul *HRM*, pH-metrie postoperatorie, radioscopie baritată, precum și prin examenul endoscopic pentru aprecierea evoluției esofagitelor de reflux, iar la manevra "U-turn", în retroflexie a fost evaluată valva gastrică nou-formată (figura 47).

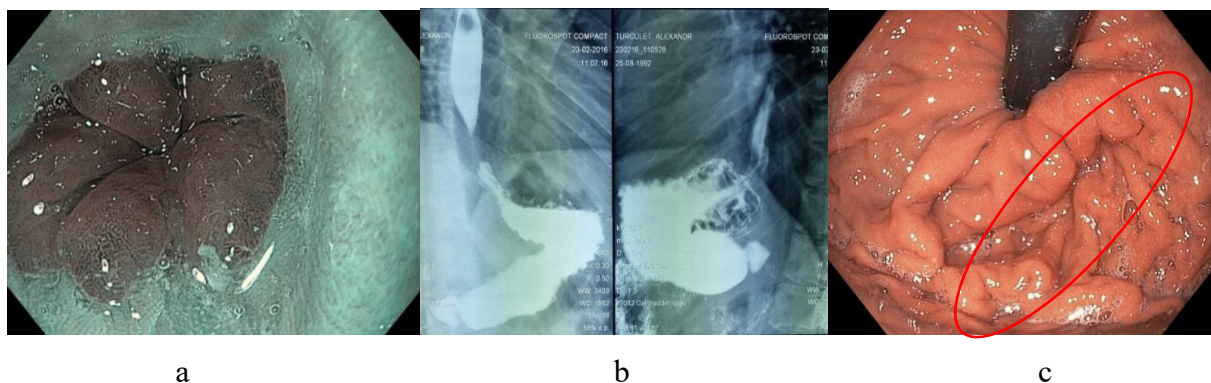


Figura 47. **Rezultatele postoperatorii ale examenelor de control postfundoplicație:**  
**a. endoscopic, b. radiologic, c. endoscopic, manevra "U-turn"**

Conform rezultatelor manometriei 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. Peristaltismul esofagian *fragmentat* și mai mult cel *ineficace* nu poate fi controlat prin fundoplicatură, deaceia aplicarea valvei antireflux totale în aceste cazuri postoperator riscă să fie complicată cu disfagie. În cadrul lotului de cercetare dat fiind prezența mare a cazurilor de dismotilități esofagiene: 45,9% (peristaltism fragmentat - 17 cazuri, peristaltism ineficace - 11 cazuri,) am considerat absolut necesar prevenția complicațiilor postoperatorii prin aplicarea fundoplicaturii parțiale pe 270°. În scop de apreciere a competenței SEI postoperator am verificat manometric *Integralul de Contractibilitate a JEG* pre- și postoperator. La persoanele care au dezvoltat disfagie postoperatorie acest indice a fost vădit mărit ( $48,07 \pm 1,3$  95%, CI 45,01-53,07) și a corelat cu gradul disfagiei, iar indirect acesta a constatat cazurile de *manșon îngustat* – 2 cazuri (3,27%), rezolvate ulterior prin bujare esofagiană.

Conform rezultatelor pH-metriei pre- și postoperatorii la pacienții postfundoplicație s-a constatat o dinamică pozitivă a tuturor indicilor și normalizarea scorului sumar De Meester.

La examenul endoscopic de control în perioada postoperatorie imediată doar 4 pacienți (6,55%) au prezentat esofagita de reflux: 3/61 (4,9%) stadiul A Los Angeles și 1/61 (1,63%) stadiul

B Los Angeles ( $p=0,0031$  Linkelihood ratio). Aceste cazuri preoperator au fost diagnosticate cu HH de dimensiuni mari, iar persistența semnelor de esofagită în această perioadă am considerat-o consecința a duratei mai mari de timp necesară epitelizării esofagiene, deoarece la 6 luni de urmărire atât RGE, cât și esofagita de reflux în toate cazurile au fost absente.

În lotul de cercetare pacienții cu ECM depistați în stadii precoce de evoluție (ECM necomplicat) a bolii au beneficiat de intervenții chirurgicale minim invazive în 100% cazuri, comparativ cu pacienții care au fost diagnosticați tardiv (ECM complicat). Tratamentul chirurgical al formelor complicate de ECM precum stenozele esofagiene, HDS repetate, refractare tratamentului medicamentos și îndeosebi formele de DGA și AC esofagian în 100% din cazuri au necesitat tratament prin rezecție de esofag și esofagoplastii, și doar în cazurile DGM s-a pledat, conform recomandărilor internaționale, pentru ablații endoscopice.

Menționăm un caz de extirpare transhiatală a esofagului și substituția lui cu stomacul integral adus cervical, în forma complicată a ECM cu MI și stenoză esofagiană.

**Caz clinic.** Pacienta Z, femeie, 67 ani, f/o: 18954, se internează în clinică cu diagnosticul de achalazie esofagiană gr. III. Timp de 20 de ani suferă de disfagie. Încă la început de boală a fost investigată și se trata conservativ sub supravegherea interniștilor ca avînd sclerodermie cu sindrom esofagian. EDS efectuată în clinică relevă tabloul de esofag Barrett cu metaplazia epitelului esofagian în cel gastrointestinal pînă la nivelul 1/3 medii a esofagului toracic și stenoza cicatricială asimetrică a cardiei cu două ulcere în oglindă amonte de ea. Radioscopia baritată dezvăluie dilatarea lumenului esofagului toracic, distonia pereților, două nișe „în oglindă” quasi diverticulare și stenoza peptică a cardiei, hernia axială a hiatusului esofagian al diafragmului și reflux-esofagită (figura 49, a). La data 15.06.2016 a fost efectuată intervenția chirurgicală. Prin laparotomie s-a mobilizat total stomacul, păstrînd arterele gastrice dextra și gastroepiploică dextra. Apoi s-a preparat hiatusul esofagian al diafragmului care s-a dovedit a fi cu pilierii diafragmali situați depărtați și lăsa să treacă 4 degete ale palmei. S-a efectuat diafragmotomia sagitală, disecția vizuală a cardiei esofagului și a esofagului retrocardial și toracic pînă la bifurcația traheii. Intervenția chirurgicală a fost prelungită prin disecția esofagului cervical și a celui toracic superior prin cervicotomie. Transecția esofagului subcardial pe stomac. Extirparea esofagului și substituirea lui cu stomac tras prin mediastinul posterior. Anastomoza esofagului cu fundul stomacului termino-lateral procedeul Sweet. Perioada postoperatorie a decurs relativ satisfăcător (cu dehiscența minimă a suturii care s-a cicatrizat de sinestătător). Verificarea morfologică – esofag Barrett, forma de displazie ușoară fără schimbări metastatice în ganglionii limfatici (figura 49, c). Externată la domiciliu la data de 02.07.2016.



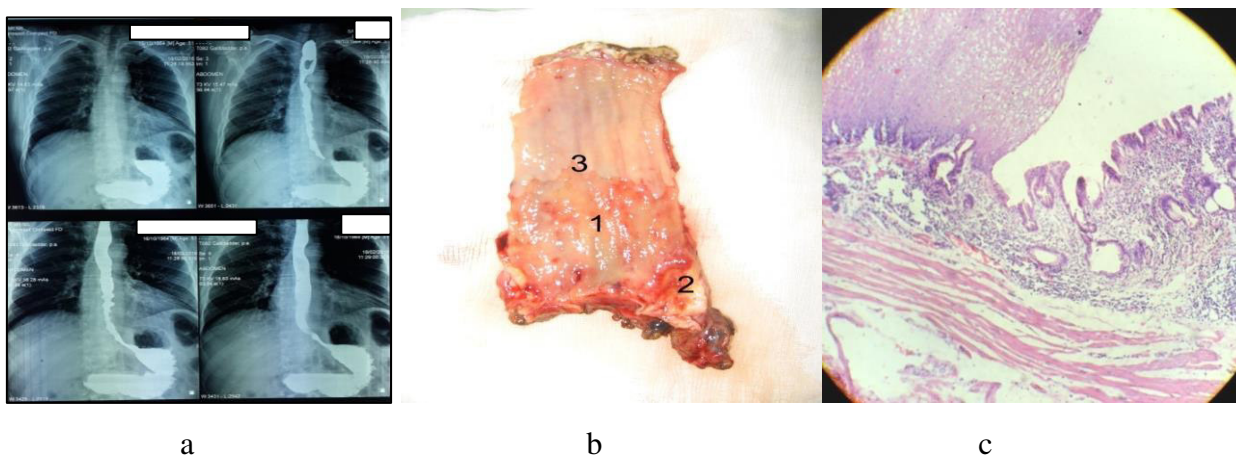


Figura 49. Examinarea pacientei Z: a) examinarea radiologică baritată a pacientei Z. în perioada preoperatorie; b, c) în perioada postoperatorie: b) macropreparat (1 – mucoasa metaplazică, 2 – ulcer Barrett, 3 – linia de demarcație), c) micropreparat (colorația H&E, pgf. 10x0,25)

În structura intervențiilor chirurgicale „operațiile rezectivă au fost dintotdeauna cele mai dificile și laborioase în structura generală a intervențiilor chirurgicale” [211] adresate pacienților cu complicații depășite: stenotice sau canceroase ale ECM. Totodată, bolnavii din această categorie necesită un sejur în staționar mult mai mare, care include atât perioada preoperatorie (de pregătire), cu o medie de  $7,8 \pm 2,3$  zile (95%, CI 6,3-11,7), cât și cea postoperatorie -  $14 \pm 2,1$  zile (95%, CI 12,9-17,3). Aceasta din urmă, de regulă, decurge mult mai dificil cu plasarea pacientului în secția de terapie intensivă pentru  $3,2 \pm 1,6$  zile (95%, CI 2,7-5,3) pentru corecția adecvată a homeostazei. Bolnavii cu complicații severe, depășite necesită spitalizarea în terapia intensivă preoperatoriu, iar la o bună parte este necesară etapizarea intervenției prin aplicarea, în primă instanță, a gastrostomei și pregătire pentru intervenția chirurgicală radicală.

Per ansamblu în lotul nostru 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 clinic-paraclinică > 2 ani), fără complicații majore, pe când pacienții după esofagoplastii au avut o evoluție marcată atât de patologia de fon (pacienții cu AC esofagian, HDS, tarați), de timpul operator, cât 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 tromboembolismul arterei pulmonare (TEAP), 4 (6,55%) cazuri de dehiscență a suturilor a anastomozei postoperatorii, iar în 2 (3,27%) cazuri cu fistulizare cervicală a dehiscențelor de sutură a anastomozei (figura 48).

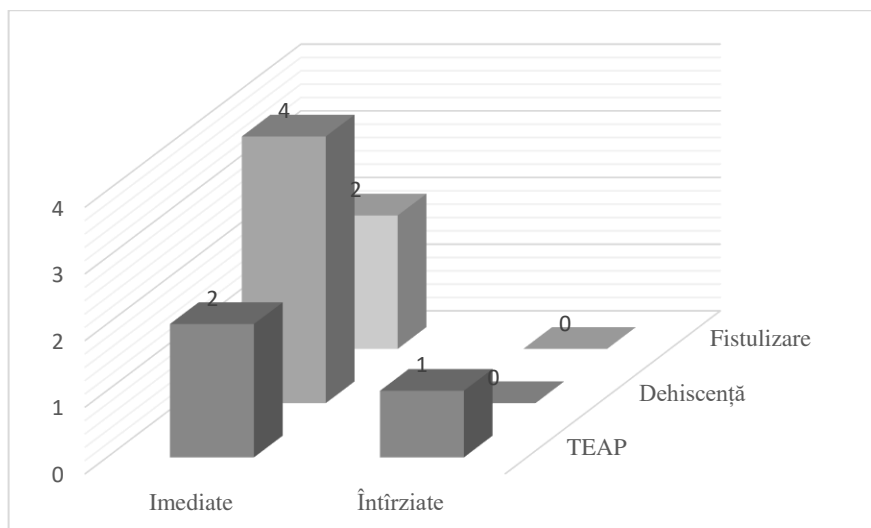


Figura 48. **Complicațiile post-esofagoplastii în lotul de cercetare**

Postoperator au decedat 2 pacienți, letalitate postoperatorie constituind 3,27%. Cauza nemijlocită a deceselor a fost determinată de patologia de fon: AC esofagian, traumatismul operator, stările postesofagectomie cu dehiszența suturilor anastomozei, complicate în perioada postoperatorie cu procese septico-purulente mediastinale și pleuro-pulmonare [7, p. 42].

## CHINTESENȚA ȘI INTERPRETAREA REZULTATELOR OBȚINUTE ÎN STUDIU

În ultimele decenii s-au realizat progrese mari în conduita pacienților cu ECM, nu numai în modalitățile de diagnostic, dar și în strategiile terapeutice disponibile pentru tratarea acestei stări premaligne. Astfel, în această lucrare ne-am propus să discutăm și să analizăm trecutul, prezentul și viitorul ECM. Pornind de la definiția acestei nosologii, trecem la criteriile de diagnostic și evoluția diagnostico-curativă nouă a ECM, comparând și contrastând orientările liniilor directoare internaționale (Asociația Americană de Gastroenterologie, Societatea Americană de Gastroenterologie și Endoscopie, Societatea Britanică de Gastroenterologie, abordările Societății Japoneze și Consensusului Internațional pentru Esofag Barrett (BOBCAT)) încercăm să aducem un consens în acest domeniu în care rămân încă multe dispute ce necesită rezolvare. Am descris progresele obținute în ultimele decenii în diagnosticul endoscopic, precum endoscopia *NBI*<sup>+</sup> și cromoendoscopia, utilizând clasificarea C&M Praga, care a avut un rol crucial în modalitatea de prelevare a biopatelor din zonele metaplazice vizate (protocolul Seattle, biopsia *target*) și care a ameliorat mult calitatea examenului morfologic, cât și indicele cost-eficiență a procedurilor efectuate. Examenul histopatologic a fost completat cu studiul imunohistochimic, iar aceasta a permis reevaluarea viziunii asupra ECM, precum și a legăturii sale cu AC esofagian. Examenul funcțional prin manometria *HRM* și pH-monitoringul diurn au atestat modele de dismotilitate esofagiană care au fost caracteristice pacienților cu ECM, iar realizarea lor pe un număr satisfăcător de cazuri accentuează valoarea lor atât diagnostică, cât și în formarea unei conduite terapeutice corecte. Referitor la modalitățile terapeutice antrenate în tratamentul ECM, considerăm abordarea multimodală una de preferință, care obligator include tratamentul etiopatogenetic argumentat asupra BRGE cronice, refractare la medicație, dar și ablația obligatorie a sectoarelor de metaplazie, în special a celor asociate cu fenomene displazice. Progresele recente în acest sens, au transformat managementul ECM dintr-o boală chirurgicală ca atare, într-o stare cu potențial de gestionare chirurgical - minim invazivă.

Lipsa la nivel național a unui ghid sau protocol clinic care ar defini clar managementul diagnostico-curativ al ECM, precum și consecutivitatea și volumul manoperelor la diferite nivele de asistență medicală au determinat drept direcție de cercetare - ECM.

Lucrarea reevaluează în ansamblu ECM, analizând incidența și prevalența acesteia în structura patologiei JEG, accentuând particularitățile clinico-paraclinice evolutive a pacienților cu forme complicate a BRGE, comparând metodele de diagnostic și tratament chirurgical contemporan, prin prisma rezultatelor precoce și tardive. Totodată este analizată tehnica chirurgicală endoluminală și antireflux în cadrul tratamentului multimodal și s-au propus modalități 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 pentru pacienții cu ECM.

Scopul studiului curent a constituit ameliorarea rezultatelor tratamentului multimodal al pacienților cu metaplazie columnară de epiteliu al mucoasei esofagiene prin implementarea noilor metode de diagnostic (endoscopic și histopatologic) și elaborarea unui algoritm optim de tratament medico-chirurgical.

Pentru atingerea scopului în cadrul proiectului de cercetare ne-am propus următoarele obiective:

1. Evidențierea și evaluarea celor mai importanți factori de risc în Boala de Reflux Gastro-Esofagian cu impact asupra evoluției către metaplazia columnară de epiteliu 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 epiteliu 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 epiteliu 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 epiteliu al mucoasei esofagiene.

Proiectul de cercetare a fost realizat în cadrul Catedrei de chirurgie nr. 4 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova. Acesta reprezintă un studiu clinic prospectiv, analitic, care a cuprins un lot de cercetare de 61 de pacienți cu ECM, diagnosticați și tratați în Clinica de Chirurgie nr. 4 a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2016-2019. Totodată, în conformitate cu mai multe ghiduri internaționale de supraveghere, pacienții diagnosticați cu ECM (MG limitată), fără displazie, beneficiază de tratament medicamentos. Astfel, am creat un grup de control, format din pacienți confirmați cu ECM, care au primit tratament doar medicamentos 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 statistică. Lotul a inclus 61 de pacienți cu ECM (MG

și MI) COM1-C1M2 Praga criterii. Scopul formării și analizei lotului de control a constituit supravegherea pacienților cu ECM în vederea aprecierii indicelui de calitate a vieții conform chestionarului *GERD-HRQL* și comparării acestui indice în lotul de cercetare la diferite etape ale tratamentului standardizat în proiectul de cercetare, și desigur un alt scop a fost aprecierea modificărilor evolutive pe fon de ECM pe toată perioada derulării proiectului de cercetare. Deasemenea pentru aprecierea valorii diagnostice predictive și pentru aprecierea potențialului oncogen al ECM în perioada desfășurării proiectului de cercetare 20 de pacienți au fost examinați prin prisma biomarkerilor imunohistochimici, iar rezultatele acestora au fost comparate cu un lot de cercetare de control a pacienților cu AC esofagian din cadrul Centrului de Excelență în Chirurgia Esofagului, Spitalul „Sfânta Maria”, or.București, România, sub conducerea d-lui profesor Silviu Constantinoiu.

Pentru identificarea caracteristicilor pacienților cu simptome ale BRGE, în ambele loturi de cercetare a fost efectuată o prelucrare statistică a datelor colectate la examenul primar, postoperator la etapa de tratament endoluminal și, ulterior, în perioada postoperatorie, după intervenția chirurgicală antireflux (testul Likelihood Ratio, testul Chi Square, testul Chi-pătrat a lui Pearson, analiza statistică uni- și multivariată, regresia logistică, sensibilitatea diagnostică – curbele ROC). Evaluarea primară a pacienților a inclus datele anamnestice, clinico-paraclinice, imagistice, care au fost introduse într-un sistem computerizat de analiză comparativă (baza Excel). Simptomele clinice ale BRGE afectează cu certitudine calitatea vieții, iar acesta poate servi drept criteriu de analiză a tratamentului aplicat (fie medicamentos/chirurgical). În acest sens am realizat o evaluare a calității vieții pacienților incluși în proiectul de cercetare prin completarea și analiza chestionarului *GERD-Health Related Quality of Life Questionnaire* la diferite etape de tratament a studiului nostru, iar prelucrarea statistică a fost efectuată prin testul McNamer și Kruskal-Wallis.

Studiul patologiei precanceroase a sistemului digestiv a devenit o direcție strategică a gastroenterologiei moderne datorită creșterii constante a mortalității neoplasmelor maligne ale sistemului digestiv. Cancerul esofagian în general în structura mortalității prin cancer este pe locul 7 în Statele Unite, pe locul 6 în Europa și pe locul 9 în Rusia, însă cu toate acestea, este rar detectat în stadiile inițiale ale bolii din cauza manifestărilor tardive ale principalelor simptome: disfagia și durerea toracică [20, 23, 24]. Operabilitatea pacienților la momentul diagnosticului nu depășește de obicei 50% [213]. Pe de altă parte în baza rezultatelor unei analize sistematice, efectuate de El-Serag și colab. (2014) în scopul evidențierii factorilor cauzali și determinanți ai AC esofagian s-a constatat legătura strânsă a acestuia cu BRGE [36]. Legătura causală în dezvoltarea stărilor precanceroase pentru AC esofagian a pus accentul pe complicațiile BRGE și anume - modificările prin metaplazia mucoasei esofagiene. Astfel, prevalența crescută a BRGE (în populația nord-

americană 18,1-27,8%, în Europa 8,8-25,9%, în Asia 2,5-7,8%, în Orientul Mijlociu 8,7-33,1%) este actualmente considerată una din determinantele neoplasmelor esofagiene [45, 48, 55, 56].

Atenția sporită asupra modificărilor metaplazice a mucoasei esofagiene se datorează incidenței ridicate a AC esofagian pe fon de MI și menținerea lui în topul tumorilor maligne ale esofagului [55, 60, 68, 87, 121, 128, 130]. În general, AC esofagian se dezvoltă în 5-13% din pacienții cu ECM și MI [55, 87, 130], iar rata de supraviețuire pe cinci ani a acestei categorii de pacienți este extrem de scăzută – 11-15% [8,45,56]. În același timp, depistarea precoce și tratamentul MI fac posibilă oprirea progresiei neoplazice și prevenirea dezvoltării AC esofagian.

Din momentul confirmării relației cauză-efect între metaplazia esofagiană și AC esofagian (după 1970) s-a constatat o creștere rapidă a activității de cercetare în domeniul EB, în special în diagnosticul și managementul acestuia. Obiectivul comun al cercetătorilor fiind reducerea progresiei acestei afecțiuni precanceroase înainte de apariția neoplaziei incurabile.

Dacă în legătura MI-displazie-AC esofagian lucrurile par cât de cât să prindă contur, în MG patogeneza și riscurile acesteia trezesc dispute aprinse, și asta pentru că procesul de carcinogeneză esofagiană din MG se pare că totuși e posibil. Studiul efectuat de către Kohoutova a investigat glandele mucoase din AC esofagian care s-au dezvoltat din forme polipoide de metaplazie esofagiană fără MI și a demonstrat posibilitatea onco-genetică a acestora [214]. În plus o analiză germană a AC esofagian raportată încă în 2009 a demonstrat ca AC esofagian de dimensiuni mici nu se dezvoltă doar din MI, dar se pot dezvolta și din MG [125]. Astfel, ECM fără MI poate implica un ADN anormal care induce procesul neoplazic, și mai mult, conform aceluiași studiu s-a demonstrat că MG implică fenotipuri ale MI, preponderent specifice epitelului ductului glandular care dispune de risc oncogen analogic.

De la începutul anilor 90, odată cu dezvoltarea tehnologiilor endoscopice au survenit schimbări esențiale în managementul diagnostic-terapeutic a metaplaziei mucoasei esofagiene, dar și în identificarea și definirea noțiunilor precum Esofag Columnar Metaplaziat și Esofag Barrett. În context istoric, metaplazia mucoasei esofagiene poartă eponimul esofagului Barrett după numele chirurgului britanic Norman Barrett, care în 1950 a descris-o primar. Odată cu trecerea timpului și aprofundarea cunoștințelor cu privire la această problemă, atitudinea față de Esofagul Barrett s-a schimbat. Dacă conform conceptelor inițiale, EB este o afecțiune în care, sub acțiunea unui RGE cronic, epiteliul scuamos stratificat al esofagului distal este înlocuit cu epiteliul columnar metaplaziat, astăzi, termenul EB nu a primit o aprobare internațională univocă [1]. Majoritatea cercetătorilor europeni și americani sunt de părere că markerul histologic al EB este prezența MI cu celulele caliciforme, care crește semnificativ riscul de a dezvolta displazie sau cancer, iar celelalte forme histopatologice sunt comasate în termenul de Esofag Columnar Metaplaziat [1, 2, 9]. Asociațiile gastroenterologice britanice și japoneze consideră că detectarea

oricărui tip de epiteliu columnar în mucoasa esofagiană este suficientă pentru diagnosticarea esofagului Barrett. Toate acestea determină nu numai dificultăți în evaluarea prevalenței epidemiologice a bolii, cât și diferențe în tactica de tratament și supraveghere la astfel de pacienți [28, 34, 59]. În cadrul studiului nostru noțiunea esofagului Barrett a stîrnit dispute la etapele inițiale ale cercetării (creînd careva confuzii în aprecierea lotului de cercetare), însă odată cu aprobarea protocolului proiectului de cercetare în cadrul Comitetului de Etică a Școlii doctorale în Științe medicale (*aviz favorabil nr.73 din 17.06.2016*) scopul și obiectivele noastre au vizat clar toate formele histopatologice de manifestare a ECM. Deși MI este cea mai studiată pentru potențialul său malign intens discutat, MG rămîne o categorie subevaluată și chiar subestimată, deaceia am considerat necesar analiza de ansamblu a MI și a MG, fapt care ar oferi o claritate clinică și practică mai bună în formularea algoritmului diagnostico-curativ la acești pacienți.

Pe de altă parte, prezența celulelor caliciforme în biopstatele histopatologice este considerată a fi determinată de timpul de la apariția metaplaziei și agresivitatea RGE. Astfel că tot mai frecvent este acceptată ideea unde MG reprezintă etapa de tranziție spre o MI cu celule caliciforme determinată de timpul de expunere la agresivitatea RGE [19, 25]. Acest fapt este susținut de Societatea Britanică de Gastroenterologie, unde criteriul de definire a EB este prezența tuturor formelor histopatologice de metaplazie, deoarece se consideră că absența celulelor caliciforme în biopstate poate fi rezultatul unei eșantionări robuste în prelevare, dar și pentru faptul că înțelegerea bazei celulare și moleculare pentru riscul de malignizare a metaplaziei per ansamblu continuă să evolueze [19, 38]. Cert este că la momentul actual diagnosticul atât al EB, cât și al ECM necesită apreciere endoscopică și histopatomorfolologică obligatorie a biopstatelor cu scop de confirmare diagnostică, cât și pentru depistarea modificărilor displazice posibile.

Pacienții în cadrul proiectului au fost recrutați, fiind consultați de medicii de familie a Centrelor de Sănătate după locul de trai, avînd ca maladie primară identificată BRGE, refractară, adeseori cu un istoric mare a bolii. De cele mai multe ori diagnosticul a fost definitiv la examenul endoscopic, preferabil efectuat în cîteva centre de endoscopie +/- avansată. Mai rar, un simplu examen endoscopic a avut curajul să suspecteze ECM, sau și mai mult să preleveze biopstate.

Studiul a inclus pacienți cu vîrstă cuprinsă între 18-80 ani. Majoritatea pacienților incluși în lotul de cercetare au fost bărbați (63,9%) ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate [51, 71]. Vîrsta preponderent afectată a fost decada a patra și a cincea a vieții, iar vîrsta medie a pacienților incluși în lotul de cercetare a fost  $45,12 \pm 12,72$  ani (95% CI 40,72 - 47,26), fără diferențe statistice semnificative între pacienții de gen feminin și masculin. „*Analiza acestor date evidențiază că majoritatea pacienților aveau o vîrstă aptă de muncă, iar evoluția cronică a semnelor de RGE a marcat calitatea vieții pacienților și, respectiv, capacitatea de muncă. Toți pacienții incluși în studiu erau cunoscuți cu BRGE cronică*” [7, p. 38].

Incidența metaplaziei esofagiene este în medie de 1,5% - 1,7% din totalul numărului de pacienți care efectuează o EDS, de 8,3% la pacienții cu pirozis și de aproximativ 10-15% din pacienții cu BRGE [50, 59, 76, 85, 88]. Segmentul lung de metaplazie la pacienții simptomatici BRGE se atestă în 3-5%, segmentul scurt – la 10-15% de pacienți [82]. ECM la pacienții asimptomatici BRGE (în majoritatea cazurilor segment scurt) se atestă la aproximativ 5% din pacienți. Incidența ECM lung la pacienții asimptomatici BRGE nu depășește 0,3% [82]. În același timp, detectarea AC esofagian la pacienții care nu au fost diagnosticați anterior cu ECM, indică faptul că rămîne un număr semnificativ de cazuri de metaplazie esofagiană nediagnosticată [9]. În cadrul proiectului de cercetare aprecierea incidenței reale pe plan național practic a fost imposibilă (din cauza resurselor de cercetare), însă s-a observat că numărul de bolnavi tratați în clinică, pentru această entitate nozologică, a crescut de la an la an, fapt determinat, probabil, atât de creșterea incidenței reale a bolii, precum și datorită implementării tehnicilor de diagnostic noi (endoscopia digestivă avansată *NBI*<sup>+</sup>, manometria de înaltă rezoluție și pH-metria diurnă) și a metodelor noi de tratament chirurgical minim invaziv pentru pacienți.

Simptomatologia pacienților cu ECM nu diferă de cea a pacienților cu BRGE. Careva semne clinice tipice la pacienții cu BRGE care ar indica dezvoltarea ECM nu sunt menționate. ECM pe fundal de o esofagită eroziv-ulceroasă poate fi însoțit de o simptomatologie mai pronunțată a BRGE. Mai mult ca atât, la o parte din pacienții cu ECM se atestă o diminuare a simptomatologiei sau pacienții chiar devin asimptomatici (40-45% fără pirozis, regurgitații sau dureri retrosternale) odată cu apariția celulelor caliciforme. Ameliorarea în timp a semnelor patognomonice de BRGE necesită excluderea ECM, dat fiind faptul că la acești pacienți „în scop de protecție” pragul de sensibilitate a mucoasei metaplaziate este mult mai crescut. În cadrul studiului (în ambele loturi) 57,3% din pacienți conform chestionarului *GERD-HRQL* la evaluarea inițială, în fișa de urmărire a pacientului au semnalat prezența simptomatologiei clasice de reflux – săptămînal, iar în lotul de cercetare 80,2% din pacienții au acuzat prezența pirozisului zilnic/1 dată la două zile. Majoritatea pacienților erau pacienți care administrau la domiciliu tratament specific gastroprotector și antacidic (40,1% - sistematic, 31,1% - intermitent), iar durata maladiei a variat între 1-15 ani, în medie  $3,03 \pm 4,78$  ani (95% CI 1,97 – 7,23). Debutul maladiei în general a fost lent, documentat cu semne ale BRGE de cîțiva ani (mai mult de 1 an) în peste 88,5% din pacienți (54 cazuri) în lotul de cercetare și în 63,9% în grupul de control (*p*-value 0,001 test Chi-Square). 60% (37 cazuri) din pacienți, anterior, au fost efectuată o EDS în bandă albă, fără suspecție de ECM, cu diferența în timp de 1-2 ani pînă la EDS cu biopsia ce a confirmat histopatologic diagnosticul clinic, 10% (6 cazuri) din pacienți au fost diagnosticați cu ECM la primul examen EDS. La evaluarea inițială a pacienților pirozisul nu a fost un simptom care să facă o diferență statistică semnificativă între loturi la momentul diagnosticului ECM, el fiind prezent în proporție de 90,5% la pacienții din lotul



de cercetare și în 88,1% la pacienții din lotul de control, însă a devenit semnificativ statistic în loturile de cercetare (testul Likelihood Ratio  $p\_value = 0.296$ ) în perioada pre- (90,5%) și postoperatorie (21%), cât și la pacienții din lotul de cercetare postoperator (21%) comparativ cu lotul de control (88,1%). Erucațiile postprandiale și disconfortul retrosternal, au fost prezente în 42,3% (25 cazuri) și 46,6% din cazuri (28 pacienți) în lotul de cercetare și respectiv 39,2% (24 pacienți) și 49,1% (30 pacienți) în lotul de control. Acestea nu au prezentat o semnificație statistică preoperator (valoarea  $p=0,213$  Likelihood ratio test) la pacienții din ambele loturi, însă au devenit semnificative statistic la pacienții din lotul de cercetare în perioada postoperatorie vizavi de lotul de control (valoarea  $p=0,593$  Likelihood ratio test) [7, p. 38].

Pînă la definitivarea diagnosticului, de obicei, pacienții erau consultați în centrele medicale de sănătate primară în mod programat – 94% (56 cazuri), mai rar în mod urgent – 6% (5 cazuri). *„Motivele adresării de urgență în instituțiile medicale au constituit acuze la accentuarea durerilor retrosternale, disfagie sau semne clinice de hemoragie digestivă superioară, care, de cele mai dese ori, erau provocate de apariția esofagitelor de reflux și a ulcerărilor erozive, pe fundalul ECM. Manifestarea clinică a bolii la pacienți, de regulă, a evoluat „sub masca” semnelor esofagiene ale BRGE sau a semnelor extraesofagiene”* [7, p. 38]. În cadrul studiului, menționăm că simptomele de manifestare atipică (extraesofagiene) au constituit adevărate provocări de diagnostic, iar uneori chiar eronat au direcționat pacienții spre alți specialiști. Manifestările „extraesofagiene” pot fi organizate în câteva grupuri: cardiace, bronho-pulmonare, laringofaringeale și stomatologice. Din simptomatologia extraesofagiană, cel mai frecvent, ECM a fost asociat cu semnele otorinolaringologice, atestate la 19,67% (12 cazuri) pacienți din lotul de cercetare și 11,47% (7 cazuri) pacienți din lotul de control (valoarea  $p=0.296$  Likelihood Ratio). Cu toate că s-au înregistrat diferențe în loturile de studiu, aceasta nu a prezentat semnificație statistică. Evaluarea predispoziției genetice pentru dezvoltarea ECM la pacienții incluși în lotul de cercetare a fost estimată conform chestionării și aprecierii în rîndul rudelor de gradul I-II a patologiilor cunoscute ca factori de risc (BRGE, HH sau AC esofagian). Per ansamblu 4,24% din pacienți au confirmat prezența acestor semne la rudele gradul I-II, dar nici într-un caz nu a fost documentat un ECM.

Din patologiile concomitente pentru ECM cel mai frecvent au fost atestate HH (41%) și obezitatea (4,8%). Am considerat aceste două patologii atît forme concomitente, dar totodată și forme patologice care induc dezvoltarea ECM. Acțiunea etiopatogenetică a obezității este mediată prin două mecanisme: favorizarea presiunii intraabdominale și respectiv a RGE, precum și prin sinteza citokinelor proinflamatorii de tip leptină și derivatele acesteia. Studiile demonstrează că leptina catalizează efectul RGE asupra epiteliului esofagian prin creșterea indicelui de proliferare celulară (cu 65% mai mult de la valorile inițiale), crește nivelul prostanglandinelor E și ARNm,

activează COX2 [105, 106]. Este cunoscut faptul că sinteza crescută a leptinei la bărbații cu obezitate abdominală corelează cu o incidență mai mare a ECM și AC esofagian. Aceasta explică ponderea mai mare a AC esofagian la pacienții de sex masculin: la un indice de masa corporală mai mare de 30 la bărbați, riscul de dezvoltare a AC esofagian este de 16 ori mai mare comparativ cu bărbații care au un IMC de 22 [73, 79]. Un factor nu mai puțin important pentru dezvoltarea ECM este tipul alimentației, precum și prezența sindromului metabolic: consumul excesiv de grăsimi favorizează apariția BRGE, ECM, și AC esofagian [74, 75, 101], iar prezența sindromului metabolic crește de 2 ori riscul de apariție a metaplaziei esofagiene [104].

Examenul diagnostic primar prin EDS a atestat prezența esofagitelor de reflux în mai mult de 50% cazuri (57,2% în lotul de cercetare și 52,1% în lotul de control). Din punct de vedere statistic acestea nu au înregistrat valori semnificative (testul Chi Square valoarea  $p=0,351$ ) între loturi la momentul diagnosticului primar, însă au devenit statistic semnificative prin comparația lotului de cercetare în perioada postoperatorie antireflux cu lotul de control (testul Chi Square  $p\_value = 0,000014$ ) [7, p. 39]. În cadrul studiului, manifestarea și severitatea leziunilor de mucoasă a fost apreciată utilizând clasificarea endoscopică Los Angeles [189]. Astfel conform acesteia, esofagitele stadiile A și B au înregistrat diferențe semnificative statistic în lotul de cercetare comparativ cu stadiile C, D și au corelat cu un indice mai mare decât mediu a scorului De Meester la examinările pH-metriei diurne ( $42,3 \pm 2,1$ , 95% CI 40,9-46,2). Și mai mult stadiile C și D au atestat la examenul EDS și semne ale refluxului duodeno-gastral, de unde considerăm RGE de tip mixt la acești pacienți. Evaluarea precisă a tipului de refluxat în cadrul studiului nostru nu a fost posibilă din cauza limitării pH-metriei prin impedanță, asupra unei asemenea studiu considerăm necesar de a fi efectuate cercetări ulterioare.

În diagnosticul ECM, locul de frunte aparține EDS, această metodă permite vizualizarea și evaluarea mucoasei, evaluarea stării funcționale a SEI și nu în ultimul rând prelevarea materialului biptic. Astăzi un diagnostic al EB necesită vizualizarea endoscopică a epiteliului columnar  $\geq 1$  cm deasupra JEG, cu o confirmare histopatologică a MI. Protocolul de la Seattle care presupune realizarea biosiilor în 4 cadrane la fiecare 2 cm de metaplazie nu oferă actualmente o siguranță 100% și asta pentru că pot fi comise erori în eșantionarea locului de biopsie în cazul formelor de ECM focal. În ultimii ani, dotarea tehnică a imagisticii endoscopice prin diversitatea sa (magnificație, *NBI+*, microscopie) permite o vizualizare mai bună a structurilor anatomice prin analiza *pattern-ului* foveolar și vascular, și mai mult aceasta poate rezolva problema subdiagnosticării ECM prin eșantionări robuste – prin biopsierea optic ghidată, *target* a țesutului metaplazic și utilizarea nivelului *expert* de examinare endoscopică [139, 180, 216-218]. Aceasta nu doar crește acuratețea diagnostică, dar în plus oferă și un indice cost-eficiență mai bună, minimizând numărul de biopsii și cu un impact economic mai bun [144, 176, 184]. Examinarea

endoscopică *la nivel expert* a fost aplicată la toți pacienții din lotul de cercetare și a examinat ECM longitudinal și circular prin prisma criteriilor C&M Praga [196]. 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 răspândire a epitelului metaplazic pe mucoasa esofagiană. Lungimea maximă a ECM a fost de 13 cm. În scop diagnostic cromoendoscopia (atât prin aplicarea locală a Albastrului de metilen, indigocarmină, cât și a soluției Lugol) a îmbunătățit detectarea endoscopică a mucoasei metaplaziate, a permis efectuarea biopsiei țintite și, în cele din urmă, a scăzut numărul biopsiilor necesare pentru confirmarea diagnostică [7, p. 40].

Histopatologic în lotul de cercetare s-a atestat predominant MI - 37 de pacienți (60,65%) comparativ cu lotul de control unde MG s-a înregistrat în 94% cazuri (57 pacienți). Mai mult de 80% din pacienți (49 cazuri) în lotul de cercetare „*au fost diagnosticați în stadii precoce de evoluție a bolii, fără asocierea complicațiilor displazice sau aveau o DGM (16 cazuri, 26%). Din cele 6 cazuri de DGA în 2 cazuri histopatologic s-a demonstrat prezența celulelor clare de AC esofagian. Diagnosticul precoce al modificărilor metaplazice și displazice în cadrul studiului nostru, în cele din urmă, a permis antrenarea, în practica chirurgicală, a tehnicilor de tratament, preponderent minim invaziv (endoluminal și laparoscopic), vizavi de tratamentul chirurgical radical complex, prin rezecții de esofag și esofagoplastii ulterioare, aplicat pacienților cu forme depășite ale ECM*” [7, p. 40]. Pacienții incluși în lotul de control histopatologic nu au prezentat semne de displazie și nici de displazie indefinită, și asta considerăm o consecință a gradului de informare a pacienților privind riscurile și consecințele posibile ale bolii. Am constatat că în lotul de cercetare formele de displazie au fost preponderant asociate cu tipul intestinal de ECM (9 cazuri, 14,75%), acest fapt confirmă încă odată datele de literatură privind riscul malignizării ECM cu MI.

Esofagul în mod normal este căptușit de epitelul pavimentos pluristratificat scuamos. Glandele submucoase compact dispersate și canalele lor asociate, de asemenea reprezintă componente normale ale esofagului. Din punct de vedere histologic, ECM este compus, în mod obișnuit, din două compartimente epiteliale: epiteliul de suprafață cu *cripta* (sau "groapa") și glandele care stau la baza acesteia. Pe plan internațional, actualmente, nu există un acord în ceea ce privește utilizarea termenului *criptă* pentru a descrie unitatea epitelială funcțională a ECM. Acest lucru se datorează în primul rând faptului că, în ECM, unitatea epitelială funcțională prezintă caracteristici comune ale epitelului foveolar și ale epitelului cript intestinal [146]. Epiteliul de suprafață și cripta din ECM este compus, de obicei, dintr-un mozaic de diverse tipuri celulare, incluzând cele observate în mod normal în stomac (de exemplu, celule mucinoase), cât și intestin (celule cuvete, enterocite mai puțin frecvent, celule endocrine și celule Paneth). Proporția fiecăruia dintre aceste tipuri de celule depinde, probabil, de durata și de stadiul dezvoltării ECM.

Compartimentul glandular, situat sub epiteliul criptic, poate fi compus din glande mucoase, glande oxintice sau, mai frecvent, un amestec de ambele tipuri de glande. Proportia și tipul glandelor variază în funcție de istoricul natural/progresia ECM la cancer, precum și localizarea sa în esofag. De exemplu, glandele oxintice sunt mai frecvente în regiunea distală a esofagului, în timp ce glandele mucoase pure sunt mai frecvente în mucoasa proximală a ECM.

Ultimele noutăți în diagnosticul ECM se bazează pe examenul imunohistochimic și molecular. Imunohistochimia mucinelor, studiul anomaliilor ciclului celular, precum și modificările genetice pot constitui metode de apreciere [7, p. 39] și de urmărire a progresiei displaziei [107, 198, 199]. Detectarea endoscopică a ECM și clasificarea displaziei nu au un nivel sigur în prognostic. Nevoia de biomarkeri fiabili este esențială pentru a putea distinge pacienții cu ECM care prezintă riscul apariției AC esofagian [107, 198]. Numărul de publicații care au discutat despre un biomarker potențial pentru EB a crescut exponențial în ultimii 30 de ani de la 1 în 1981 la 1369 în total în 2019, ceea ce reflectă faptul că ECM are nevoie de un instrument de prognostic validat clinic, cum ar fi un biomarker eficient pentru a ajuta definirea riscului neoplazic. Rețeaua de cercetare pentru detectarea timpurie a neoplaziei a recomandat cinci faze de studiu înainte ca un biomarker să poată fi utilizat clinic [107]. Faza 1 este exploratorie pentru a identifica markerii, faza 2 este pentru dezvoltarea unui test clinic, faza 3 este pentru validarea retrospectivă, faza 4 este pentru validarea prospectivă, iar faza 5 este de a testa biomarkerul asupra populației cu boala. În prezent, majoritatea biomarkerilor cunoscuți pentru ECM sunt în faza 3 și 4. Studiile preclinice au reușit să detecteze anumiți biomarkeri care contribuie la progresia malignă a ECM, dar utilizarea lor este foarte limitată de diferențele de reproductibilitate, de dimensiunile mici ale eșantionului și de necesitatea unor studii prospective multicentrice [107,198]. Anexa 9 este un rezumat al biomarkerilor studiați până în prezent [107, 149, 150, 198]. În ansamblu, actual, dorința de a anticipa care dintre pacienții cu ECM va progresa până la AC esofagian este palpabilă, dar rămîne o țintă și nu o realitate. Biomarkerul ideal, ca și în cazul tuturor opțiunilor potențiale de *screening*, ar trebui să fie eficient din punct de vedere al costurilor, minim invaziv, ușor de administrat și să aibă rezultate comparabile sau superioare față de biopsiile oferite în prezent.

În clinică, examenul paraclinic standard în ultimii ani a fost completat de examinarea imunohistochimică a pacienților, și asta pentru că metoda nu este acoperită pretutindeni de casa națională de asigurări, iar costurile procedurale sunt destul de mari. Un alt motiv pentru neefectuarea examenului imunohistopatologic în prima jumătate a derulării proiectului a fost determinat de faptul că o bună parte din biomarkerii imunohistochimici pentru ECM, MI (fiind încă la diferite etape de cercetare) nu erau pe deplin recunoscuți pentru utilizare în practica clinică, iar evaluarea expresiei acestora pe un număr mai mare de pacienți, chiar și în proiectele de cercetare este dificil de realizat. În cadrul proiectului nostru, utilizând datele de literatură, am creat

un panou de biomarkeri pentru examinare imunohistochimică a pacienților în perioada pre- și postresecție a mucoasei metaplaziate a esofagului distal. Examinării imunohistochimice au fost supuși 20 de pacienți: 10 cazuri cu metaplazie intestinală și 10 cazuri cu metaplazie gastrică. Acești pacienți au fost examinați imunohistochimic prin 8 markeri: CK7, CK20, Ki 67, EMA, CDX2, p53, HER 2, AMACR. Rezultatele histologice a materialului biptic au fost confirmate imunohistochimic prin intermediul citokeratinelor CK7, CK20 și EMA în 100% cazuri. Astfel acești markeri îi considerăm a fi absolut indispensabili de fiecare dată când este necesară aprecierea certă a locului biopsiei (stomac sau esofag), și mai mult CK7, CK20 au permis diferențierea epiteliului metaplazic de epiteliul reactiv inflamator, și astfel considerăm că imunofenotipul dat poate fi utilizat în scop de confirmare a diagnosticului. CDX2 caracterizează celulele specializate caliciforme și a fost apreciat la 80% din cazuri cu MI, și 30% cazuri de MG. Astfel, CDX2 reprezintă un marker imunohistochimic al procesului de *intestinalizare* și este direct proporțional cu riscul dezvoltării celulelor caliciforme în MG. p53 a fost atestat în 20% cazuri din MI (cazuri cu displazie indefinită), iar Ki 67 în MI a avut o colorație mai intensă în glande și ductele glandelor (100% cazuri), în biopatele MG acestea au fost absente. AMACR și p53 sunt biomarkeri ce pot ajuta patologii 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. [198], însă, niciunul dintre ei nu a fost validat în practica clinică. În mod similar, au fost propuși factori predictivi ai răspunsului la terapie (Ki 67, pierderea p16) [199, 200]. Deasemenea în AC esofagian asociat cu ECM, supraexpresia receptorului 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2) reprezintă biomarkerul terapeutic major. Într-un studiu original pentru studiul cancerului gastric, AC de JEG a prezentat o proporție mai mare de amplificare a HER2 decât carcinoamele gastrice [201]. În cadrul studiului nostru HER 2, AMACR au fost negativi în 100% cazuri, astfel am considerat că nu sunt markeri imunohistochimici specifici metaplaziei mucoasei esofagiene. p53 fiind un marker al modificărilor displazice, indicele proliferativ a fost mai mare la nivelul glandelor în MI, iar în MG acesta a fost substanțial redus. Astfel putem conchide că coletul glandular în MI reprezintă un punct de plecare în dezvoltarea modificărilor displazice.

Având în vedere rata scăzută a progresiei neoplazice în EB și limitările inerente ale programelor curente de supraveghere endoscopică, a existat mult timp interesul în identificarea biomarkerilor cu risc crescut de neoplazie la pacienții Barrett. În timp ce mai mulți biomarkeri au fost studiați pentru pacienții cu EB, și mai mult pentru pacienții cu AC esofagian, am încercat analiza lor prin prisma examenului imunohistochimic de comparație în două loturi de cercetare concludente.

Astfel, în cadrul proiectului de cercetare a fost realizat un studiu de comparație a markerilor imunohistochimici specifici AC esofagian dezvoltat pe fon de MI a mucoasei esofagiene. Aceasta a fost posibil datorită colaborării clinicii noastre cu Centrul de Excelență în Chirurgia Esofagului, Spitalul Sfânta Maria, or.București, România, condus de către eminentul chirurg și cercetător, profesorul Silviu Constantinoiu. Lotul I a constituit 20 de cazuri de pacienți cu AC esofagian (date statistice din București) a fost comparat cu 20 de pacienți cu ECM – 10 pacienți cu MI și respectiv 10 pacienți cu MG (lotul II, Chișinău).

În lotul II de cercetare 3 pacienți au fost confirmați la examenul histopatologic cu DGM. Deși în loturi separate au fost cercetați mai mulți markeri biochimici, 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).

Unul din cei mai bine studiați biomarkeri este reprezentat de gena supresor-tumorală p53. La pacienții cu MI supraexpresia acesteia este asociată cu progresia spre DGA/AC esofagian [199]. În cadrul I-lui lot, expresia acesteia s-a atestat la toți pacienții incluși 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%. Astfel am constatat că expresia p53 în biopțiile histologice de ECM reprezintă un factor asociat cu un risc crescut de progresie spre AC esofagian, iar expresia aberantă a p53 în DGM pare să confirme rate mai mari spre progresie neoplazică a ECM.

Imunofenotipul CK7+/CK20 este asociat cu AC esofagian dezvoltat pe EB, constituind un criteriu de încadrare în tipul tumoral I [3, p. 95]. Expresia markerilor a avut o medie de 70% în lotul I de cercetare și de 100% în lotul II de cercetare. Deși pentru segmente scurte de ECM acest fenotip nu constituie metoda de diagnostic certă din cauza sensibilității reduse (conform lotului I de comparație), pe segmente > 1cm am considerat că acesta confirmă în 100% ECM de orice tip histologic (MI, MG). În cadrul lotului II acești markeri imunohistochimici s-au dovedit a fi utili pentru diagnosticul ECM sigur, apreciind locul biopsiei (esofag/stomac) și totodată făcând distincte formele histopatologice de metaplazie certă comparativ cu formele de inflamație reactivă.

Expresia CDX2 caracterizează celulele specializate 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. De fapt, CDX2 s-a dovedit a fi un marker imunohistochimic cert al celulelor *goblet* și este direct proporțional cu riscul dezvoltării celulelor caliciforme în MG. Acesta confirmă ipoteza formării celulelor caliciforme din substrat histopatologic gastric, iar gradul de expresie imunohistochimică a factorului corelează cu modificările histologice în secvența MG-MI-AC esofagian și poate predicta progresia spre o neoplazie esofagiană.

Evaluarea activității mitotice prin colorare pentru Ki 67 poate fi utilă pentru diagnosticarea displaziei în cadrul ECM. Este cunoscut faptul că identificarea mitozelor de-a lungul suprafeței epiteliului este anormală, cu excepția epiteliului regenerativ. Deși aceste mitoze pot fi observate cu ușurință pe diapozitivele colorate cu *H&E*, imunohistochimia pentru Ki 67 poate demonstra cu ușurință celulele mitotice active de-a lungul suprafeței, ceea ce poate permite patologilor să distingă reactivitatea de modificările displazice. În cadrul studiului nostru Ki 67 în MI a fost pozitiv în 100% cazuri și a avut o colorație mai intensă în glande și ductele glandelor, iar în biopstatele histopatologice ale MG acestea au fost practic absente, pe când în cadrul lotului I de cercetare acesta a fost pozitiv în medie la 70% de pacienți cu AC esofagian. În lotul II de cercetare am constatat un indice proliferativ mai intens în ductul glandelor din MI, comparativ cu cele din MG.

Progresia ECM cu MI, către neoplazie, se face prin intermediul a câteva etape de evoluție succesivă: de la MI la DGM, DGA și, ulterior, la neoplazie. AC esofagian reprezintă o tumoră malignă a esofagului care se dezvoltă din celulele metaplazice ale ECM sau din epiteliul ductului glandelor esofagiene (tip I, clasificarea Siewert, conform *American Cancer Society*, 2017), supraviețuirea la 5 ani distanță de la dezvoltarea acestei neoplazii pentru această categorii de pacienți este destul de mică – nu mai mult de 17% [131]. Cauzele și factorii determinanți pentru apariția ECM și a displaziei până la momentul actual nu au fost suficient studiați. Se consideră că principala cauză totuși este BRGE de lungă durată: expunerea prelungită a mucoasei esofagiene, a celulelelor STEM progenitoare din membrana bazală, precum și a glandelor la RGE acid și componentele biliare favorizează apariția ECM care este un epiteliu mai rezistent agresivității [36, 39, 52, 53, 171]. Nu mai puțin importanți se dovedesc a fi și factorii cauzali suplimentari, precum tabagismul, obezitatea și predispoziția genetică [73, 78, 79, 80].

Displazia ca biomarker al riscului de cancer în EB este calificată în conformitate cu criteriile Clasificării de la Viena [190]. Riscul progresiei ECM spre DGA este de aproximativ 0,48% anual [45]. În medie, timp de 20 de ani DGA se dezvoltă la aproximativ 20-25% din pacienții cu MI a ECM, iar nivelul de risc este dependent de lungimea segmentului afectat. Legătura dintre lungimea segmentului afectat al ECM și riscul progresiei spre displazie este următoarea: la o lungime de până la 6 cm a ECM riscul dezvoltării AC esofagian reprezintă 0,1% anual, la segmentele ce depășesc 6 cm lungime, riscul malignizării este de 0,65% anual [38, 45, 55]. În prezența displaziei ECM riscul malignizării este dat de gradul acesteia (DGM, DGA), precum și gradul ei de răspândire: focală sau difuză [8, 29, 45, 55, 58, 65]:

- În DGM – 0,8-0,9% anual,
- În DGA – 6-12% anual,

- În displazia multifocală riscul AC esofagian este de 3 ori mai mare decât în formele unifocale.

Dezvoltarea și progresia displaziei reprezintă o evoluție absolut individuală pentru fiecare pacient și este foarte dificil de a fi estimată. O parte din pacienți nu vor progresa spre displazie timp îndelungat, și doar o parte vor evolua spre DGA și AC esofagian. Regresia formelor de DGM parțial poate fi explicată prin interpretarea greșită interobservator a biopstatelor, preponderent în formele ce sunt însoțite de modificări inflamatorii.

Corelând formele de *pattern* foveolar (conform clasificarea Guerllud) cu tipurile histopatologice ale ECM, am constatat că circa 60,3% dintre pacienții (22 cazuri) care prezentau la examinarea endoscopică un *pattern* foveolar de tip vilos sau crestă, erau pacienți demonstrați, ulterior, histopatologic, ca având MI; și mai mult, formele de displazie asociau și diverse modificări sau distorsiuni vasculare ale arhitecturii stromale [7, p. 40]. Acestea corelate cu modificările histopatologice pentru evoluția unui proces neoplazic scot în evidență faptul că MI este mai puternic asociată cu modificările structurale histologice ale stărilor precanceroase și respectiv deține riscul progresiei maligne.

Menționăm că: „*deși riscul oncologic al ECM este cel mai intens cercetat și analizat în studiile și articolele de specialitate, complicațiile prin ulcere, stenoze și hemoragii ale metaplaziei esofagiene nu trebuie neglijate, deoarece acestea reprezintă un grup de pacienți care vor necesita măsuri diagnostic-curative performante, precum rezecții de esofag și esofagoplastii, iar prognosticul acestor operații este rezervat chiar și în centrele înalt specializate: aproximativ 20-25% de mortalitate postoperatorie și o supraviețuire la 5 ani pentru pacienți de numai 30% [4, 65, 219]. În cadrul studiului nostru cea mai frecventă complicație, probabil determinată de evoluția naturală a bolii, a fost asocierea displaziei pe fundal de ECM. DGM a fost atestată în 26,22% (16 cazuri), DGA – în 6,55% (4 cazuri), AC esofagian – în 3,27% cazuri (2 pacienți), însă formele inflamatorii ale complicațiilor ECM au fost prezente la 11,5% din pacienți (7 cazuri): stenoze pe fundal de metaplazie – în 6,55% (4 pacienți), iar HDS s-a atestat la 3 pacienți (1,83%)” [7, p. 40].*

Radioscopia baritată în scop diagnostic a fost aplicată la toți pacienții incluși în lotul de cercetare. În absența complicațiilor (ulcer, strictură), unicul semn radiologic sugestiv al ECM este aspectul fin reticulat al mucoasei esofagiene [3, p. 71], însă pentru a depista acest semn, este absolut necesară o radiografie calitativă cu dublu contrast și un specialist experimentat. Cel mai frecvent semnele radiologice au fost relevante pentru evidențierea HH asociate, aspectele decelate fiind evidente în pozițiile speciale (antiTrendelenburg). Datorită examenului endoscopic al ECM, examenul radiologic rămâne depășit, fiind sugestiv doar atunci, când apar complicațiile sau în cazul dacă se asociază HH și/sau RGE.



În scop diagnostic, pentru BRGE și complicațiile sale, actulmente de mare interes se prezintă metodele funcționale: manometria și pH-metria diurnă. Lembo și colab. au studiat două grupe de pacienți cu tratament conservativ pentru BRGE complicat prin ECM: pacienți sensibili la terapia medicamentoasă și respectiv rezistenți. Rezultatele manometriei esofagiene au scos în evidență o diferență semnificativă, astfel că 75% din pacienții cu BRGE rezistentă la terapia medicamentoasă erau pacienți care asociau modificări funcționale ale esofagului [220].

Manometria de înaltă rezoluție reprezintă una din metodele de diagnostic moderne a motoricii esofagiene. În 2018, în urma ultimului Consens pentru diagnosticul modern al BRGE și a complicațiilor acestuia, manometria a fost inclusă ca metodă adăugătoare de examinare a pacienților cu BRGE. Rezultatele precum insuficiența SEI, HH și peristaltismul esofagian ineficace sunt recunoscute drept criterii suplimentare pentru diagnosticul BRGE [221-223].

Manometria, realizată prin intermediul aparatului Solar *GI HRM MMS* (de rezoluție înaltă, cu 28 de canale), Olanda și pH-metria esofagiană, realizată cu aparatul *Orion II, MMS*, Olanda, ca parte componentă a procesului diagnostic, în cadrul studiului nostru, au estimat gradul incompetenței SEI, tipul RGE, *clearance*-ul esofagian, tipurile de dismotilități esofagiene, iar în consecință, acestea au servit drept criteriu de apreciere a modelului de fundoplicație laparoscopică aplicat pacienților în etapa chirurgicală antireflux [7, p. 40]. Investigația a fost indicată preponderent pacienților cu BRGE severă și refractară terapiei medicamentoase.

În lotul de cercetare manometria a fost efectuată în 46 cazuri (75,4%). Acesta a permis aprecierea funcționalității motorice a esofagului prin prisma Clasificării Chicago v.4.0 conform recomandărilor internaționale [224]. Examinările manometrice au fost efectuate preponderent în perioada preoperatorie cu scop de apreciere a motoricii esofagiene, a gradului de afectare a SEI și în cele din urmă pentru aprecierea tipului de manșon necesar în etapa chirurgicală antireflux. Pacienții cu peristaltism ineficace, în conformitate cu recomandările Consensului de la Lion, după realizarea examinării standard, erau supuși testului MRS (*multiple rapid swallows*): 3 episoade de 5 înghițituri a câte 2 ml de apă cu un interval de 2-3 s și cu o pauză între ele a câte 30 s. Astfel a putut fi analizată rezerva contractilă a mușchiului esofagian. Testul este bazat pe reflexul de inhibiție când o serie de înghițituri consecutive nu permit trecerea unei peristaltice, iar în consecință apare contracția maximă, puterea căreia trebuie să depășească IRP (*Distal Contractile Integral*) din testul de bază, standard. În acest caz, se consideră că capacitatea contractilă de rezervă este suficientă, iar gradul de afectare a motoricii esofagiene este scăzut. Lipsa rezervei contractile sugerează la pacienți posibile complicații în perioada post-fundoplastie de tip: disfagie sau *gass-bloat syndrome*. În urma rezultatelor studiului nostru am remarcat că: numai 19,5% din pacienți au fost diagnosticați cu un peristaltism esofagian normal, iar 80,5% asociau diverse forme și grade de dismotilități esofagiene. Caracterizarea manometrică a tulburărilor de motilitate esofagiană în

studiul s-a bazat pe patru modele de motilitate esofagiană [220-224]. Modelele anormale de motilitate esofagiană fără obstrucție JEG (adică cu IRP mediu normal) au inclus: contractilitatea absentă, motilitatea esofagiană inefficientă și peristaltismul fragmentat. Un diagnostic de contractilitate absentă a fost stabilit atunci când 100% din înghițituri analizate au fost eșuate. Motilitatea esofagiană inefficientă a fost diagnosticată atunci când mai mult de 50% din înghițituri au fost inefficiente ( $DCI < 450$  mmHg) și care nu îndeplineau criteriile pentru contractilitatea absentă. Motilitatea esofagiană inefficientă indică un tranzit lent al bolusului în esofagul distal și se găsește la aproape 50% dintre pacienții cu BRGE. Peristaltica fragmentată indică prezența pauzelor importante din punct de vedere clinic (sunt mai frecvente la pacienții cu disfagie) și au cel puțin 50% din contracții fragmentate (adică pauzele în conturul izobar 20 mmHg sunt  $> 5$  cm) și nu îndeplinesc criteriile pentru motilitatea esofagiană inefficientă (adică  $DCI$  este  $> 450$  mmHg).

Peristaltismul fragmentat s-a atestat la 10 pacienți (21,7%), iar peristaltism ineficace ( $DCI < 450$ ) în 15 cazuri (32,6%). Modificările din această categorie sunt catalogate conform criteriilor Chicago ca – *modificări minore* și sunt formate de numărul de înghițituri slabe și eșuate. În cadrul studiului, la pacienții cu peristaltism ineficace am atestat următoarele rezultate: la 47% din pacienți erau prezente contracțiile slabe, la 6% au fost prezente în aceeași măsură atât înghițiturile slabe, cât și cele eșuate, iar la 47% din pacienți au predominat formele eșuate de înghițituri ( $p > 0,05$ , t-test Fisher). În lucrarea sa, Spechler și colab. a remarcat că predominarea anume a înghițiturilor eșuate ( $DCI < 100$ ) corelează cu dereglările *clearance*-ului esofagian, gravitatea disfagiei și gradul de afectare acidă a RGE la pacienții cu peristaltism ineficace [221]. La 7 de pacienți (63%) din grupul celor cu peristaltism ineficace, după realizarea examinării manometrice standard a fost efectuat testul *MRS*. La 3 din acești pacienți (42%) s-a constatat o rezervă contractilă insuficientă, iar la 4 pacienți nivelul  $DCI$  în testul *MRS* a depășit nivelul  $DCI$  din testul standard de bază. Ceea ce ține de *modificările majore* în peristaltica esofagiană, menționăm că în 9 cazuri (26%) la pacienți a fost apreciat un peristaltism practic absent ( $IRP$  în 100% cazuri din înghițituri absent), într-un caz (1,6%) a fost remarcat un esofagospasm distal intermitent. Pacienta cu simptome clinice de esofagospasm (dureri retrosternale și disfagie periodică) la testul manometric de bază valorile manometrice erau în normă, însă la *MRS*-test au fost prezente unde peristaltice nemijlocit în timpul testului, acest fapt denotă dereglări ale reflexului de inhibiție. În 32% de cazuri (11 pacienți) s-a apreciat un  $DL$  prelungit, iar în 17,6% (6 pacienți) un  $DL$  marcat. Presiunea medie a  $SEI < 6$  mmHg s-a apreciat la 7 pacienți (20,5%), la 6 pacienți (19%) presiunea  $SEI$  a fost  $< 10$  mmHg. O valoare adăugată a *HRM* este capacitatea de a evalua relația spațială dintre diafragma crurală ( $CD$ ) și  $SEI$ , denumită morfologia JEG. Conform clasificării Chicago v.4.0, există trei tipuri de morfologie JEG: tipul I indică absența HH, tipul II indică o HH mică, iar tipul III indică o HH mai mare de 2 cm și este clasificată ca tip IIIa și IIIb pe locația *PIP*. În studiul nostru raportul  $PP/SEI > 3$

preoperator a fost înregistrat în 14 cazuri (22% t-test,  $p = 0,002\%$ ) și a fost asociat cu HH de dimensiuni mari.

Deci, momentul "forte" al examenului manometric a fost aprecierea competenței SEI, precum și a formei manifeste de peristaltism esofagian, iar valorile manometrice pre- și postoperatorii au servit drept criterii de apreciere a eficacității intervențiilor chirurgicale. Astfel, s-a constatat că refluxul acid și presiunea SEI  $< 6$  mmHg – au indicații absolute pentru fundoplicații totale. Afectarea motoricii esofagiene prin deficit difuz de contractibilitate sau prezența peristalticii secundare, în asociere cu RGE sever, au servit drept elemente primordiale în atitudinea creării manșonului antireflux. Aceasta, deși s-ar părea că necesită o valvă totală, în perioada postoperatorie poate fi însoțită de dereglarea pasajului bolului alimentar la acest nivel, în cazul dacă manșonul antireflux se dovedește a fi mai rigid. De aceea, am considerat aplicarea hemivalvelor anterioare sau posterioare, pe  $270^\circ$ , o soluție, în acest sens [7, p. 41]. Un studiu ce susține asemenea abordare a fost efectuat de către Wang și colab. [224]. Ei au propus revizuirea principiilor de creare a manșonului de fundoplicatură după examinarea pacienților în perioada postoperatorie prin indicele de contractilitate la nivelul JEG (integralul de contractilitate, *EGJ-CI*). Pentru măsurarea acestuia este folosită caseta de apreciere a criteriului *DCI* în timpul manometriei esofagiene prin aplicarea acesteia la nivelul JEG pe parcursul a 3 cicluri totale de respirație, după care rezultatul obținut este împărțit la durata a 3 cicluri de respirație, fiind obținut integralul de contractilitate (estimat în mmHg x cm). Astfel, conform studiului, pacienții care în perioada postoperatorie antireflux după procedeul Nissen-Rossetti au dezvoltat disfagie postoperatorie *IC* era semnificativ mărit comparativ cu pacienții la care a fost efectuat un procedeu antireflux de tip semivalvă (Toupet, Dor) – 48,7 vs 44,2. *IC* la persoanele cu reflux persistent, în același studiu, abia de a atins valorile 28,1. În cadrul studiului nostru la toți pacienții supuși examenului manometric a fost apreciat *IC*, iar valoarea medie a acestuia a constituit în perioada preoperatorie 7,17, iar în perioada postoperatorie 31,1.

Disfagia postoperatorie este determinată fie de un manșon antireflux îngust, fie de o motilitate inefficientă a mușchiului esofagian. Consensusul de la Lion recomandă astfel efectuarea examenului manometric complet, prin aprecierea rezultatului *MRS*-testului la pacienții care urmează a fi supuși tratamentului chirurgical antireflux. Conform rezultatelor studiului efectuat de către Zaninotto și colab. din 167 de pacienți supuși intervențiilor chirurgicale antireflux tip Nissen, 9 au dezvoltat disfagie postoperatorie persistentă, 6 din carea au necesitat reintervenții de reconstrucție a manșonului antireflux, 33 de pacienți au avut o disfagie ușoară [10]. Shaker și colab. au analizat rezultatele examenului manometric preoperator la pacienții care au fost supuși intervențiilor antireflux: rezerva contractilă a esofagului a fost prezentă doar la 11% din pacienții cu disfagie postoperatorie, comparativ cu 63% la pacienții care nu au manifestat postoperator

semne de disfagie și 78% din grupul de control [39]. În cadrul studiului nostru 6 pacienți au fost reevaluați manometric suplimentar pentru semne de disfagie postoperatorie, la 2 din ei a fost apreciat un peristaltism ineficace și absența rezervei contractile a mușchiului esofagian la *MRS*-test. Preoperator la 5 din acești pacienți nu a fost efectuată manometria. La un pacient din acest grup atât în perioada preoperatorie, cât și postoperator la examenul manometric modificări disfuncționale a motilității esofagiene nu au fost apreciate.

Prin analiza rezultatelor monometriei în lucrarea noastră am evaluat legătura dintre tulburările motorii esofagiene, definite conform criteriilor clasificării de la Chicago și prezența ECM la pacienții care suferă de BRGE, comparat cu un grup de control cu BRGE, dar fără ECM, precum și analiza legăturii cauzale a ECM cu factorii de risc cunoscuți pentru aceste entități. La manometria esofagiană 33 de pacienți per ansamblu au avut tulburări de motilitate esofagiană. Numărul acestora a fost semnificativ mai mare în grupul BRGE+ECM, comparativ cu grupul BRGE fără ECM: respectiv 13 (65%) vs 7 (35%),  $p < 0,001$ . Analiza multivariată ne-a permis să arătăm că prezența tulburărilor de motilitate esofagiană a fost un factor asociat independent de ECM cu: RP - 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 RP - 0,08; 95% CI, 0,008-0,84;  $p = 0,035$  și RP - 5,60; IC 95%, 2,45-12,76;  $p < 0,001$ ). Ceilalți factori studiați nu au fost asociați în mod semnificativ cu ECM.

În prezent, factorii asociați cu ECM identificați în literatură sunt, în afară de originile cauziene sau hispanice: sexul masculin, tabagismul, vârsta – decada a cincea, obezitatea abdominală, hernia hiatală, severitatea și durata BRGE [4, 8, 49]. În studiu, analiza univariată a arătat că sexul masculin, consumul de alcool și HH sunt asociate cu ECM. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele de literatură de specialitate pentru sexul masculin [170], totuși asocierea cu consumul de alcool rămîne o problemă controversată care poate varia în funcție de sex, origini etnice și tipul de alcool consumat [48, 78, 79]. O prezență semnificativ mai frecventă a HH în studiul este în concordanță cu articolele de specialitate [89, 90]. Această observație poate fi explicată, probabil, prin faptul că HH împiedică JEG să acționeze ca o barieră pentru RGE, încurajînd astfel debutul BRGE. Rezultatele noastre nu susțin datele care arată absența infecției cu *H.pylori* la pacienții cu BRGE și ECM [72]. Analiza univariată în acest studiu nu a arătat nici-o asociere semnificativă statistic între ECM și vîrstă, tabagism și IMC comparativ cu grupul de control. Dacă vîrsta pacienților nu pare să fie asociată cu ECM, este totuși concordantă cu vîrsta medie la care se diagnostică mai frecvent metaplazia esofagiană [91, 169, 170]. IMC mediu nu a fost semnificativ diferit între cele 2 grupuri de pacienți. Acest lucru susține lucrările științifice care păstrează creșterea adipozității viscerale, mai degrabă decît IMC, ca factor de risc pentru ECM [79, 105], și care este de fapt considerat a fi un factor pentru BRGE, dar nu este legat direct de

ECM [106]. S-a găsit legătură între ECM și durata simptomelor BRGE, și anume: ECM se atestată preponderent la pacienții cu istoric îndelungat de RGE. Nu s-a găsit nici-o legătură însă între frecvența simptomatice de reflux, deși acest lucru este raportat în mod frecvent în literatura de specialitate [39]. Analiza multivariată, pentru factorii menționați mai sus, a legat semnificativ prezența HH, infecția cu *H.pylori* și un istoric îndelungat al BRGE la prezența ECM.

Rezultatele analizei acestor două loturi de pacienți demonstrează că tulburările motorii ale mușchiului esofagian reprezintă un factor semnificativ asociat independent cu ECM la pacienții cu BRGE. Considerăm că acest rezultat este deosebit de important ca să fie luat în considerare pentru riscul metaplaziei esofagiene și pentru care există puțini factori predictivi cunoscuți și modificabili sau asociați în mod specific. În viitor identificarea factorilor asociați ar permite supravegherea BRGE în funcție de acești factori predictivi pentru ECM.

În ultimii ani pentru BRGE o importanță diagnostică deosebită a căpătat pH-metria esofagiană diurnă, această metodă dispune de o sensibilitate de 90-95% [225]. Această examinare permite de a determina tipul de reflux (acid/alcalin), durata refluxului și timpul de expunere a mucoasei esofagiene la acesta. Deasemenea, un avantaj al *monitoring*-ului diurn prin pH-metrie este determinat de posibilitatea de a evalua pacientul prin cercetarea și analiza semnelor tipice/atipice ale BRGE, corelarea acestora cu diverse activități, precum și evaluarea lor sub controlul tratamentului medicamentos, etc. În studiul, pH-metria esofagiană, a fost aplicată la 48 pacienți (78,68%), evaluată standard prin scorul DeMeester [194]. Conform acestui scor, la 39 pacienți (81,2%, t-test Fisher,  $p=0,003$ ) s-a calculat un punctaj  $> 14,72$ , ceea ce confirmă o corelație importantă a refluxului acid cu simptomatologia clinică, precum și o frecvență mare a episoadelor de reflux acid în decursul unei zile [7, p. 41]. În cercetare au fost incluși: 22 femei și 26 bărbați; vârsta medie  $49,75 \pm 1,7$  ani (95%, CI 47,6-52,3). Evaluarea pH-gramelor a depistat un șir de modificări ale indicilor de bază la pacienții incluși în lotul de cercetare comparativ cu normele standard. Timpul sumar cu un indice  $pH < 4$ , indică o hiperaciditate esofagiană. În studiu, valoarea medie a timpului sumar este mai mare la sexul masculin (43%) comparativ cu sexul feminin (12,25%), însă media numărului total de refluxuri esofagiene cu o durată mai mare, predomină la femei (55 cazuri) comparativ cu bărbații (41 cazuri). Deasemenea și analiza timpului sumar al indicelui  $pH < 4$  în poziție ortostatică constată o frecvență mai mare la bărbați - 43%, vs femei - 12,25%. Durata maximă a RGE mai mare la bărbați (128 min) a corelat cu frecvența pirozisului și cu dereglările de motilitate esofagiană în grupul de studiu obținut la examenul HRM. În urma examenului pH-metric și stabilirea tipului de reflux, rezultatele au fost corelate cu severitatea leziunilor de mucoasă esofagiană obținute la examenul endoscopic, astfel circa 60% din esofagitele de reflux stadiul A, B Los Angeles au fost asociate cu un reflux acid, iar în cazul esofagitelor severe 58,2% au fost asociate cu un reflux alcalin sau mixt.

Evaluarea eficacității tratamentului medicamentos reprezintă un alt obiectiv al pH-metriei diurne. În urma tratamentului antireflux s-a înregistrat normalizarea indicilor pH-metriei esofagiene și, îndeosebi, normalizarea indicelui sumar De Meester. Totodată menționăm că pH-metria diurnă considerată un *gold standard* pentru diagnosticul BRGE are actualmente rezerve la capitolul diagnosticului refluxurilor cu un  $\text{pH} > 4$ , atunci când conținutul gastric refluxat în esofag este neutralizat de conținutul alimentar, preparate medicamentoase antisecretorii sau de conținutul biliar, moment deosebit de important în dezvoltarea etiopatogenetică a ECM sub influența refluxului mixt la pacienții cu BRGE. O alternativă în acest sens servește pH-*impedance*-metria. Recomandările Asociației Americane de Gastroenterologie din 2008 indică la necesitatea utilizării acestei metode de diagnostic la pacienții cu BRGE și ECM de etiologie neclară (fără reflux acid) sau în cazul utilizării medicației antisecretorii. În acest sens este necesar ca metoda dată să fie inclusă în protocolul clinic de diagnostic la pacienții cu ECM și utilizată pe scară largă în practica medicală.

Tratamentul pentru ECM a evoluat considerabil în ultimii 20 de ani și chiar a modificat gândirea clinică în vederea managementului terapeutic al Barrett-ului [226]. În mod tradițional esofagectomia a fost singura opțiune pentru displazia și carcinomul esofagian format pe MI. Deși rezultatele chirurgicale s-au îmbunătățit de-a lungul anilor, esofagectomia rămîne o procedură dificilă cu un traumatism operator major și riscuri înalte pentru viață. Esofagectomia transtoracică Ivor Lewis este considerată procedura standard de aur [9]. Deși există variații ale esofagectomiei standard, inclusiv și prin abordare transhiatală, această procedură este adesea preferabilă, deoarece permite o vizualizare mai bună a conținutului abdominal și permite margini largi de disecție a ganglionilor limfatici. Odată cu succesul intervenției chirurgicale laparoscopice (1980), Watson și colab. au raportat primele 2 cazuri de esofagectomie minim invazivă prin utilizarea mijloacelor laparoscopice pentru mobilizarea gastrică, urmată de o abordare toracoscopică pentru rezecția esofagiană și anastomoză cervicală, obținînd rezultate postoperatorii excelente [211]. Paralel, progresul tehnic și posibilitățile terapiei endoscopice au revoluționat principalul tratament pentru ECM displazic și chiar carcinomul incipient cîștigînd teren prin minim invazivitate. Tratamentul actual multimodal al ECM vizează terapia medicamentosă, tratamentul chirurgical antireflux pentru rezolvarea BRGE și respectiv a factorului cauzal al ECM și tratament chirurgical endoluminal local; însă, modul și timpul de acțiune diferă considerabil pentru diverse tipuri histopatologice de ECM [226].

Terapia medicamentoasă de primă intenție vizează preparatele acidosupresoare cu IPP sau H<sub>2</sub>-blocatori și este indicată în formele de BRGE complicat sau refractar cu ECM fără MI și displazie. Conform rezultatelor studiului efectuat de către Fock și colab. (2016) eficacitatea tratamentului cu IPP și a celor din grupul supus intervențiilor chirurgicale prin fundoplicație este

aceeași, cu excepția situației că terapia medicamentoasă de lungă durată suportă cheltuieli mai mari și necesită a fi aplicată pe o perioadă mare de timp, iar evoluția imprevizibilă a ECM impune supraveghere endoscopică și supune riscului oncologic [39]. În cazul dezvoltării ECM, conform rezultatelor expuse de Zaninotto și colab. (2012) pentru pacienții cu BRGE și EBSS tratamentul chirurgical s-a dovedit a fi mai efectiv comparativ cu tratamentul conservativ și supravegherea endoscopică [10]. Mai mult, terapia de eradicare endoscopică a metaplaziei a creat chiar strategii de tratament cu o morbiditate mai scăzută pentru DGA și totodată aceasta permite de a revizui opțiunile și timpul de supraveghere a ECM non-displazic. Este important de reținut că scopul terapiei medicamentoase în ECM nu este de a readuce epitelul normal al mucoasei esofagiene din epitelul metaplaziat, dar de a diminua acțiunea RGE, prin blocarea secreției gastrice, obținând jugularea semnelor BRGE și îmbunătățirea calității vieții, epitelizarea leziunilor inflamatorii induse de reflux și prevenirea cascadei evolutive spre displazie. ECM odată format reprezintă un proces ireversibil. Actualmente pacienților cu ECM este indicată terapia antisecretorie permanentă cu IPP. Principiile tratamentului medicamentos la pacienții cu ECM sunt: prescrierea dozelor standard de preparate ansecretorii pentru o stabilizare a imaginii endoscopice și morfologice a epitelului esofagian și cuparea semnelor BRGE pentru o perioadă de 3-6-12 luni, urmată de indicarea terapiei antisecretorii de menținere – permanent [28, 30, 39]. În cazul esofagitelor de reflux stadiul C, D Los Angeles poate fi indicată administrarea preparatelor IPP intraluminal, aceasta induce mai rapid reepitelizarea prin crearea unor concentrații mai mari de preparat local și sistemic. La mulți pacienți cu ECM dozele standard de IPP nu pot cupa pirozisul, motiv pentru care poate fi indicată terapia în doze mai mari. Administrarea preparatelor antisecretorii de lungă durată pot induce un indice apoptotic mai mic la nivelul ECM, ceea ce poate fi corelat cu indicele de proliferare mai mic și respectiv cu șanse mai mici pentru dezvoltarea displaziei. Important este că conform studiilor acest indice este determinat doar de preparatele IPP și nu este modificat de preparatele H<sub>2</sub>-blocatori. Cu toate acestea chiar dozele maxime de IPP nu sunt în stare de a trata ECM [39]. În cadrul studiului în lotul de cercetare tratamentul medicamentos a fost aplicat pacienților la diverse etape în scop preponderent de ameliorare a simptomaticii de reflux, dar și în scop curativ la pacienții cu esofagite de reflux sau la etapele de pregătire preoperatorie sau postoperator. Schema de tratament reprezintă un complex tabletat acido-supresor, gastroprotector și prokinetic standard administrat în cure a câte 6-8 săptămâni (Anexa 6). Controlul simptomatic la pacienți în schemele propuse – a fost obținut în 64% din cazuri, iar eficacitatea în tratamentul esofagitelor de reflux a fost destul de înaltă (78%). În lotul de control tratamentul medicamentos a reprezentat pilonul curativ de bază. Acesta a fost indicat preponderant pacienților cu semne persistente ale RGE, dar și pacienților cu diverse grade de esofagite. Sub controlul tratamentului medicamentos la acești pacienți s-a observat ameliorarea clinică a pirozisului, dar și paraclinic prin

retrocedarea în clase (Los Angeles) a esofagitelor de reflux. Nici-un pacient nu a fost exclus din grupul de control pe motivul vindecării ECM sub controlul tratamentului medicamentos și nici într-un caz nu s-a observat micșorarea segmentului metaplazic (criterii C&M Praga).

Tratamentul chirurgical a fost aplicat la toți pacienții incluși în studiul, însă tipul intervențiilor chirurgicale a fost diferit și dependent de rezultatul histopatologic al leziunilor metaplazice obținut preoperator [7, 226]. Astfel că, în cazul pacienților cu ECM necomplicat și cazul ECM cu DGM, a fost indicat cert tratamentul endoluminal, urmat de chirurgia antireflux, ca etapă în rezolvarea verigii etiopatogenetice a bolii. În cazul stenozelor, hemoragiilor recidivante din ulcerile Barrett, precum și a AC esofagian, s-a pledat pentru rezecții de esofag și esofagoplastii ulterioare. Divergențele în atitudinea terapeutică au apărut, întotdeauna, la pacienții care, deși aveau confirmat DGA sau carcinom *in situ* și erau candidați pentru tratament rezectiv endoluminal, li s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale, prin rezecții de esofag, deoarece nu s-a putut expune în privința invaziei limfoganglionare. În acest caz, doar intervenția chirurgicală deschisă permite o limfodisecție conform conceptelor chirurgiei oncologice [7, p. 41].

Tratamentul endoluminal a constituit etapa inițială în algoritmul medico-chirurgical pentru pacienții incluși în studiul de cercetare. Tehnicile de eradicare endoscopică a ECM pot fi clasificate în tehnici de ablație care utilizează energie termică, fotochimică sau radiofrecvență pentru distrugerea țesutului metaplazic și tehnici de rezecție care implică îndepărtarea țesutului anormal și prin urmare oferă țesut pentru examen histologic [197, 202-210]. Deasemenea formele de tratament endoluminal pot fi divizate după adâncimea exerezei produse (ME (REM/DES), CAP, electro/crioexcizie), iar indicație pentru aceasta servește gradul și tipul de afectare a mucoasei esofagiene (+/- DGM/DGA/AC esofagian *in situ*). REM și DES reprezintă standarde în formele de ECM cu DGA sau cancer *in situ*, iar ablația CAP și Fotocoagularea rămân cele mai utilizate și preferate tehnici pentru ECM (cu o eficacitate înaltă în multe studii randomizate [210]) atunci când sigur nu se suspectă o invazie a stratului *muscularis mucosae*.

Limitările tratamentului chirurgical endoluminal sunt determinate de lipsa tehnicii necesare și în plus aceasta necesită de a fi efectuată de către un endoscopist experimentat, bine instruit, ceea ce face ca această opțiune chirurgicală să fie limitată la centrele medicale de nivel terțiar. O altă limitare a tratamentului endoluminal este riscul de boală ocultă: esofagul are un aport bogat de sânge și drenaj limfatic. Îi lipsește seroasa și este în schimb acoperit de țesut conjunctiv - adventiția. Acești factori contribuie la răspândirea extra-esofagiană în neoplaziile incipiente cu afectare a ganglionilor limfatici observată la 0-2% dintre pacienții cu AC esofagian *in situ* și 0-78% dintre pacienții cu cancer submucos [4, 8, 29]. Studiile curente de stadializare, disponibile, nu sunt 100% precise și respectiv au un risc al bolii oculte. În acest sens considerăm recomandată stadializarea prin echoendoscopie cu excluderea metastazelor la distanță și a afectării limfoganglionare prin



tomografie computerizată/scanare PEET. O altă limitare actuală a tratamentului endoluminal o considerăm existența riscului de „metaplazie îngropată” sau „glande îngropate” postablație și care actualmente este controversată pentru potențialul său malign. Frecvența acestora este de la 25,3%-37% în diferite studii [214, 218], însă cu toate acestea se crede că riscul malignizării metaplaziei îngropate este mult mai mic din cauza lipsei de expunere la RGE. Doar un RGE sever, persistent ar fi capabil să inducă neogeneza în ele, iar rezolvarea BRGE se pare că ar rezolva această problemă.

Tratamentul chirurgical endoluminal în studiul nostru a fost aplicat la 49 de pacienți prin tehnica *en bloc* sau fragmentată și a fost dictată atât de rezultatul histopatologic, cât și de gradul de extindere a metaplaziei în suprafața mucoasei esofagiene, estimată conform criteriilor C&M Praga [41]. Cea mai mare parte de pacienți (24 cazuri) au prezentat EBSS (< 3 cm), 1/3 din pacienți (14 cazuri) – EBSL (> 3 cm), și doar în 2 cazuri ablațiile endoscopice au fost efectuate la pacienți cu EBUS (< 1 cm) la insistența pacienților din cauza cancerofobiei. Tactica medico-chirurgicală, la acești pacienți, a fost apreciată conform directivelor strategice de supraveghere a pacienților cu ECM. Cel mai frecvent au fost utilizate tehnicile ablativă CAP (80,32%), urmată de REM (13,11%). În cadrul intervențiilor chirurgicale endoluminale s-a constatat că reușita intervențiilor este mult mai mare în formele limitate, care nu depășesc 50% din suprafața circumferințială a mucoasei esofagiene. S-ar părea că în cazul extinderilor mai mari, care depășesc 2/3 din suprafața circulară a mucoasei esofagiene o mucozectomie circumferințială ar crește gradul de radicalitate a intervenției chirurgicale, însă aceasta are un risc înalt de formare a stenozelor cicatriciale postoperatorii. De aceea în cazul leziunilor metaplazice care depășesc 50% din circumferința mucoasei esofagiene s-a pledat pentru o etapizare a intervenției endoluminale în 3-4 proceduri cu diferența de timp între proceduri de cel puțin 3 săptămâni sub protecția tratamentului medicamentos cu IPP și a pansamentului gastric [7, 226]. În urma tratamentului rezecțional la 48 de pacienți a fost atestată epitelizarea regiunii postoperatorii prin epiteliu neoscamos și doar într-un caz prezența zonelor restante de epiteliu metaplazic (deasupra liniei zimțate) la 2 luni după intervenția chirurgicală endoluminală primară a necesitat reeintervenție prin CAP pentru înlăturarea acestora. Menționăm faptul că în cazul pacienților supuși CAP, în 6 cazuri au fost apreciate modificări cicatriciale neînsemnate ale regiunilor postoperatorii la examenul EDS de control după 2-3 luni de monitorizare, deși conform datelor se consideră că pentru procedura CAP adâncimea injuriei la nivelul mucoasei esofagiene este mică. Aceasta necesită o atenție deosebită cu scop de evitare a complicațiilor majore prin stenoze postablaționale. Toate fragmentele de mucoasă rezecționată au fost recuperate pentru examenul histopatologic a marginilor de rezecție. O analiză patomorfologică completă a fost posibilă doar în cazul fragmentelor extrase postmucozectomie circulară, pe când în rezecțiile fragmentate prin CAP din contul necrozelor

produse și a artefactelor de strivire examenul histopatologic s-a dovedit a fi dificil și uneori rezervat. Într-un caz de REM, deși cu scop de profilaxie postmucosectomie a fost introdus 8 mg de sol. Dexametazonă, totuși s-a constatat o stenoză cicatricială circulară, motiv pentru care a fost necesară o ședință de bujare endoscopică pentru rezolvarea acesteia. CAP în perioada postoperatorie permite obținerea unei neopitelizări bune, fără zone restante de țesut metaplastic, însă pentru evaluare la distanță a acestor pacienți este nevoie de timp și studii ulterioare.

Pentru rezolvarea incompetenței SEI și restabilirea barierei antireflux, standardul de aur actualmente este reprezentat de aplicarea procedeelor de fundoplicație, preferabil în manieră laparoscopică, atunci când aceasta poate fi realizată tehnic. Intervențiile chirurgicale antireflux nu micșorează segmentul de ECM și sunt indicate doar în cazul BRGE refractar, demonstrat la examenul endoscopic, radiologic și funcțional. Această procedură mărește presiunea de relaxare și lungimea SEI, scade numărul de relaxări intermediare și chiar îmbunătățește peristaltica esofagiană [11, 26, 39, 222, 226]. Coexistența ECM cu BRGE refractară este o indicație clară pentru fundoplicatură, în schimb tratamentul chirurgical al ECM asimptomatic este controversat.

Fundoplicația Nissen reprezintă prima opțiune chirurgicală antireflux, considerată sigură, capabilă să controleze RGE cu rezultate bune la distanță și complicații postoperatorii mici. În scop de ameliorare a rezultatelor postoperatorii și de evitare a complicațiilor postoperatorii (disfagie, *gass-bloat syndrome*) de-a lungul anilor această metodă a suportat diverse modificări. În cadrul studiului am constatat că un diagnostic complex preoperator, precum examinarea manometrică care poate evidenția dismotilitățile esofagiene, o acuratețe tehnică ce presupune calibrarea hiatusului esofagian intraoperator, dar și aplicarea unui *floppy Nissen* pot evita complicațiile postoperatorii prin disfagie. Și mai mult, pentru o siguranță mai mare, în clinică au fost propuse formele raționalizate a fundoplastiilor laparoscopice precum cele parțiale pe 270° și modele de sutură (crurorafie) eficiente (sutura în „8” sau utilizarea firelor de sutură *V-lok*, conform Anexelor 16-17). Indicațiile pentru tratamentul chirurgical antireflux trebuie să fie anticipate de un diagnostic histopatologic și funcțional clar confirmat al ECM și al RGE, de analiza tipului și duratei tratamentului anterior la fiecare pacient în parte. Tipul și abordul intervenției chirurgicale frecvent sunt dictate de gradul de incompetență a SEI, agresivitatea RGE (tipul/gradul refluxatului, scorul DeMeester), funcționalitatea esofagiană motorie și gradul de epurare a esofagului în treimea sa distală, dar și de prezența/absența displaziei. Intervenția chirurgicală antireflux nu este indicată în cazul pacienților cu ECM, dar fără BRGE. Conform protocoalelor internaționale acești pacienți reprezintă un grup de supraveghere în dinamică. Toți pacienții condițiați pentru un tratament antireflux sunt supuși unui algoritm diagnostic-terapeutic complex.

Timpul oportun pentru ”*aplicarea intervențiilor antireflux s-a apreciat a fi de, cel puțin, 4 săptămâni de la intervenția endoluminală, moment determinat de faptul că perioadele mai mici*

mențin un proces perinflamator local, la nivelul JEG, ceea ce 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. Au fost efectuate 21 intervenții tip Lortat-Jacob în varianta modificată, pe 270°, 19 intervenții chirurgicale tip Nissen-Rosseti, 9 intervenții tip Hill-Dor. S-a constatat că, în cazul pacienților unde ECM complicat a fost diagnosticat în stadii evolutive precoce, am obținut o cotă a intervențiilor chirurgicale minim invazive de 95%. Controlul postoperator al montajului de fundoplicatură s-a efectuat clinic și paraclinic prin EDS, unde la manevra "U-turn", trebuie atestată prezența valvei gastrice, precum și prin examenul baritat radiologic" [7, p. 42]. Examinarea pH-metrică și manometrică în perioada postoperatorie a fost aplicată pacienților cu complicații postoperatorii de tip disfagie sau pentru cei la care a fost atestată menținerea semnelor de RGE (1 caz).

Formele complicate de ECM au constituit un grup de 12 pacienți (19,67%), care au fost spitalizați, din start, cu complicații evolutive ale ECM: ulcer Barrett, stenoze și hemoragii digestive repetate sau AC esofagian. Acești pacienți au fost direcționați către chirurgia deschisă. Tratamentul chirurgical al formelor complicate de ECM în 99% din cazuri necesită tratament prin rezecție de esofag și esofagoplastii ulterioare, rezerve fiind doar în cazul pacienților care refuză tratamentul chirurgical sau în cazul pacienților tarați, cu risc operator înalt. Tipul rezecției esofagiene a fost dictat de diagnosticul principal, adică complicația ECM evoluată, timpul operator și nu în ultimul rând de comorbiditățile pacientului. De regulă, acești pacienți erau somatic agravați sau relativ agravați, au avut un sejur mai mare în staționar, deseori au necesitat compensare și pregătire preoperatorie în condiții de terapie intensivă, iar perioada postoperatorie a fost marcată preponderent de complicațiile postoperatorii apărute pe un fundal tarat poliorganic [7, p. 42]. Diversitatea formelor de complicații ale ECM a dictat necesitatea aplicării unor tactici de tratament chirurgical diferit. Astfel că în cazul pacienților cu ECM care asociau DGM s-a pledat pentru aplicarea tratamentului resectiv endoluminal în primă etapă, iar ulterior în etapa secundă, tratament chirurgical laparoscopic antireflux. Pe când în cazul pacienților care asociau forme de displazie DGA sau chiar AC esofagian confirmat, complicațiile prin stenoze postinflamatorii sau HDS din ulcerele Barrett repetate s-a pledat pentru tratament chirurgical deschis – rezecții de esofag cu esofagoplastii ulterioare și limfodisecție după caz. În "50% cazuri, ca mijloc de substituție a esofagului, a fost utilizat stomacul. Alegerea a fost determinată de faptul că probabilitatea de tracțiune și ischemizare a grefei este mai mică în acest caz, iar operația necesită o singură anastomoză și, totodată, respectă tranzitul fiziologic. Cel mai frecvent procedeu a fost procedeul Lewis (6 cazuri). Intervențiile de substituție a esofagului cu intestin, prin procedeul Merendino, a fost utilizat în 4 cazuri, iar colonul a fost utilizat ca greafă de substituție în 2 cazuri. În 5 cazuri

*intervențiile chirurgicale au fost etapizate cu aplicarea, în prealabil, a gastrostomei de alimentație și de pregătire preoperatorie a pacientului” [7, p. 42].*

Evoluția postoperatorie a pacienților incluși în proiectul de cercetare a fost marcată de patologia de fond. Astfel pacienții diagnosticați în stadii evolutive precoce cu ECM și la care tratamentul chirurgical aplicat a fost unul preponderent minim invaziv, ”*evoluția postoperatorie a fost favorabilă cu rezultat bun și foarte bun în perioada postoperatorie imediată și tardivă, demonstrat prin examinările clinico-paraclinice, precum și prin chestionarul de apreciere a calității vieții utilizat în proiectul de cercetare*” [7, p. 42]. Urmărirea clinico-paraclinică a acestor pacienți a fost efectuată la 1 lună, 6 luni, 1 an și respectiv 2 ani postoperator. În urma tratamentului endoluminal aplicat la 48 de pacienți s-a confirmat endoscopic neoepitelizarea zonei postablație, 1 caz de metaplazie restantă a necesitat reintervenție prin CAP de înlăturare a zonei restante. Deasemenea din totalul intervențiilor chirurgicale minim invazive am constatat un caz de stenoză cicatricială postmucozectomie circumferințială, dar care a fost rezolvat prin bujare endoscopică și 1 caz în care menținerea semnelor clinico-paraclinice de RGE a necesitat reintervenția chirurgicală de reconstrucție laparoscopică a manșonului antireflux din hemivalvă anterioară în valvă completă [7, p. 36]. Analiza detaliată a cazurilor de disfagie postoperatorie a demonstrat că aceasta are tangență atât cu tipul fundoplicaturii aplicate, cât și cu tipul crurorafiei efectuate. Astfel am constatat că disfagia postoperatorie (preponderant pentru lichide) a apărut la pacienții cu fundoplicații totale (83%, 9 pacienți) și cu crurorafii doar posterioare (71%, 7 pacienți) comparativ cu pacienții la care tehnica de crurorafie a fost una combinată (7%, 1 pacient). Modificarea anatomiei JEG prin „angularea” acesteia se dovedește a fi cauză a disfagiei postoperatorii. Analiza manometrică a montajului antireflux postoperator a demonstrat diferențe statistice a valorilor de presiune a SEI cu valorile preoperatorii, remarcînd restabilirea barierei antireflux.

Menționăm că: ”*Evoluția pacienților supuși intervențiilor chirurgicale pentru rezecție și plastie de esofag a fost diferită, perioada postoperatorie a fost marcată atât de patologia de fond și decompensarea somatică indusă, de tipul și timpul intervențiilor chirurgicale, precum și de complicațiile postoperatorii apărute. În perioada postoperatorie imediată s-au constatat 2 cazuri (3,27%) de trombembolism pulmonar, 4 cazuri (6,55%) de dehiscență a suturilor postoperatorii a anastomozei, în 2 cazuri (3,27%) cu fistulizare. Postoperator au decedat 2 pacienți, astfel, letalitatea postoperatorie constituind 3,27%. Cauza nemijlocită a deceselor a fost determinată de dehiscența suturilor anastomozei complicată cu procese septico-purulente mediastinale și pleuro-pulmonare*” [7, p. 37].

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  $2,1 \pm 1,2$  (95%, CI 1,7-3,9). Remarcăm faptul căci acest indice a diminuat semnificativ la pacienți în urma tratamentului medicamentos sub controlul protecției gastrice, însă a corelat cu menținerea modificărilor histopatologice pentru ECM. Aceasta o considerăm o consecință a diminuării RGE și a leziunilor inflamatorii ale mucoasei, deoarece 43,4% (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 prin testul Kruskal-Wallis în lotul de cercetare pre- și postoperator și ( $p\_value=0,006686$ ), între lotul de cercetare postoperator și lotul de control ( $p\_value=0,000012$ ), ceea ce relevă că prezența refluxului (BRGE) reprezintă la pacient o suferință resimțită mai acut cu implicare asupra calității vieții. Monitorizarea pacienților cu BRGE complicat cu ECM prin aprecierea calității vieții conferă o vedere de ansamblu asupra eficienței terapiei aplicate în ceea ce privește suferința pacientului, iar utilizarea unui scor de evaluare a calității vieții comparativ pre- și post-terapeutic este metoda optimă pentru evaluarea clinică a tratamentului aplicat.

Pentru diagnosticul precoce și tratamentul pacienților cu ECM este necesar de a fi efectuat *screening*-ul la toți pacienții cu pirozis frecvent sau/și în prezența anamnesticii de BRGE mai mare de 5 ani. Odată cu stabilirea diagnosticului de ECM, pacientul necesită a fie evaluat în comun cu medicul endoscopist, patomorfolog, gastroenterolog și chirurg. Grupul cu risc major îl constituie bărbații cu anamneza BRGE mai mare de 10 ani sau pirozis de 5 ani, cu vârsta de peste 50 ani și care au un IMC > 35 [8, 49, 53, 58, 73, 75]. Identificarea pacienților cu ECM asimptomatici pentru BRGE actualmente rămîne o problemă nesoluționată și de fapt teritoriul marilor dispute între medicii practicieni. Metodele de *screening* trebuie să include mai întîi o EDS, care din momentul detectării sau suspectării ECM să fie completată de tehnici adiționale de confirmare (cromoendoscopie) și biopsii. Prelevarea biopsiilor este recomandat de a fi anticipată de un tratament antisecretor cu scop de ameliorare a proceselor inflamatorii locale ale mucoasei esofagiene, care frecvent creează dificultăți de diagnostic al unei posibile displazii. Cercetări de amploare care ar analiza și ar demonstra eficacitatea anumitor programe de *screening* și supraveghere nu sunt.

Un consensus mondial în ceea ce privește *monitoring*-ul pacienților cu ECM și diverse forme evolutive de progresie neoplazică pe substratul metaplazic la momentul actual nu a fost găsit. Programele de supraveghere variază în întreaga lume și sunt diferite nu doar de la o țară la alta, dar pot varia chiar în diverse centre de specialitate ale aceluiași stat. Cert este că indiferent de

programele stabilite, ECM necesită atitudine activă pentru nu a subestima modificările metaplazice și de a ține cont de faptul că polimorfismul schimbărilor morfologice este doar în direcția spre AC esofagian [3]. În baza recomandărilor Asociației Americane de Gastroenterologie și Societății Britanice de Gastroenterologie, precum și în baza observațiilor noastre, considerăm oportun de a folosi algoritmul de *monitoring* al pacienților cu ECM conform Anexele 1-4.

Profilactic, depistarea precoce, oportună a ECM și RGE, tratat sistematic și *monitoring*-ul endoscopic al pacienților permite diminuarea esențială a cazurilor de evoluție a maladiei în cancerul esofagian. Măsurile generale de prevenție a ECM sunt pe cât se poate de banale, dar foarte efective: modul sănătos de viață și menținerea unui IMC în limitele normei, renunțarea la consumul excesiv de alcool și a tabagismului, consumul de fructe și legume proaspete.

## 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 avînd 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, avînd 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 argonplasmă (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 pHmetria 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. **Fosa D.** Evoluția noțiunii de Esofag Barrett. *Arta Medica*. 2018; 1(66): 35-38.
2. American Gastroenterological Association, 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. **Ungureanu S.** *Aspecte clinice de diagnostic și tratament ale Esofagului Barrett*. Chișinău, 2015. ISBN978-9975-51-658-7.
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: 235–244.
5. BARRETT NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957; 41(6): 881-894.
6. **Constantinoiu S, Birla R, Copca N, Iosif C.** *Adenocarcinomul de Joncțiune esogastrică*. București. Editura Medicală Amaltea; 2008: pp. 35-37.
7. **Ungureanu S., Istrate V., Șipitco N, Fosa D.** Rezultatele tratamentului chirurgical multimodal la pacienții cu metaplazie epitelială columnar de mucoasă esofagiană. *Arta Medica* 2020; 3(76): 34-43.
8. Salemme M, Villanacci V, Cengia G, Cestari R, Missale G, Bassotti G. Intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus: An essential 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 Proceeding*. 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. **Copăescu C.** *Tratamentul laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian*. București. Editura Celsius; 2012: p. 166.
12. Tileston W. Peptic ulcer of the oesophagus. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-19240)*. 1906; 132: 240–265.
13. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax*. 1953; 8(2): 87–101.
14. Boshier LH, Taylor FH. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. *Journal of Thoracic Surgery*. 1951; 21(3): 306–312.
15. **Constantinoiu S, Cordoș I, Ciuce C, Scripcariu V,** *Tratat de Patologie și Chirurgie Esofagiană*. București. Editura Academiei Române; 2017: pag 45-69.
16. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the esophagus and ectopic gastric mucosa. *British Journal of Cancer*. 1952; 6: 127–130.
17. 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(9): 476–480.
18. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. *Annals of Surgery*. 1983; 198(4): 554–565.

19. Odze R. Histology of Barrett's Metaplasia: Do Goblet Cells Matter? *Digestive Diseases and Sciences*. 2018; 63(8): 2042-2051.
20. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *The Lancet*. 1994; 344(8936): 1533–1536.
21. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*. 1996; 110(2): 614–621.
22. **Fosa D. Esofagul columnar metaplaziat: actualitatea problemei. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale* 2017; 3(55): 164-168.**
23. Maley CC. Open questions in oesophageal adenocarcinogenesis. *BMJ Journals. Gut*. 2007; 56(7): 897–898.
24. Chandra S, Gorospe EC, Leggett CL, Wang KK. Barrett's Esophagus in 2012: Updates in Pathogenesis, Treatment, and Surveillance. *Current Gastroenterology Report*. 2013; 15(5): 322.
25. Barbera M, Doupe DP, Klein AM, Simons BD, Jones PH, Fitzgerald RC. 250 Characterization of squamous oesophageal epithelium and location of epithelial stem cells. Digestive Disease Week 2009. Chicago, U.S.A. *Gastroenterology*. 2009; 136(5): 27.
26. **Fosa D. Abordări inovative în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian complicate cu esofag columnar metaplaziat. *Intellectus* 2017; 2: 95-99.**
27. Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, Feagins LA, Lee E, Crook TW, Souza RF, Zou YS, Shay JW, Spechler SJ. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Diseases of the Esophagus*. 2008; 21(1): 43–50.
28. di Pietro M, Fitzgerald RC on behalf of the BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *BMJ Journals. Gut*. 2018; 67: 392-393.
29. Ma M, Shroff S, Feldman M, DeMarshall M, Price C, Tierney A, Falk GW. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia. *Diseases of the Esophagus*. 2017; 30(3): 1-5.
30. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2016; 151(5): 822-835.
31. Sampliner RE. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2002; 97(8): 1888–1895.
32. Dent J. Barrett's esophagus: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26: 11–30.
33. Subhash C, Emmanuel CG, Cadman LL, Kenneth KW. Barrett's Esophagus in 2012: Updates in Pathogenesis, Treatment, and Surveillance. *Journal Current Gastroenterology Report*. 2013;15(5).

34. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Cecconello I. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Scielo Brazil. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2016; 29(3): 138-141.
35. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1179–1187.
36. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *BMJ Journals. Gut*. 2014; 63(6): 871–880.
37. Gharahkhani P, Fitzgerald RC, Vaughan TL, et al. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus: a large-scale meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(10): 1363–1373.
38. Hahn HP, Blount PL, Ayub K, Das KM, Souza R, Spechler S, Odze RD. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus. *Journal of Surgical Pathology*. 2009; 33(7): 1006–1015.
39. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia–Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *BMJ Journals. Gut*. 2016; 65(9): 1402–1415.
40. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Gastroenterology*. 2006; 101(8):1900–1920.
41. 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(5):1329-1329.
42. Zagari RM, Eusebi LH, Rabitti S, et al. Prevalence of upper gastrointestinal endoscopic findings in the community: a systematic review of studies in unselected samples of subjects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 31(9): 1527–1538.
43. Qiao Y, Hyder A, Bae SJ, et al. Surveillance in patients with Barrett's esophagus for early detection of esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal Clinical and Translational Gastroenterology*. 2015; 6(12): e131.
44. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112(6): 849–865.
45. Thota PN, Vennalaganti P, Vennelaganti S, et al. Low risk of high-grade dysplasia or esophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus less than 1 cm (irregular Z line) within 5 years of index endoscopy. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 987–992.
46. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016; 111(1): 30–50.
47. Rex DK, Shaw M, Wong R. Prevalence of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2006; 130(4): 1373-1374.
48. Gîndea C., Bîrlă R., Hoară P., Caragui A. Constantinoiu S. Barrett Esophagus: History, definition and etiopathogeny. *Journal of Medicine and Life*. 2014; 7(3): 23-30.
49. Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Alcohol types and sociodemographic characteristics as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2009; 136(3): 806-815.

50. Schneider JL, Corley DA, A review of the epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, *Journal Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(1): 29-39.
51. Fan X., Snyder N. Prevalence of Barrett's esophagus in patients with or without GERD symptoms: Role of race, age, and gender. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009; 54(3): 572–577.
52. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *BMJ Journals. Gut*. 2008; 57: 1354–1359.
53. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105(8): 1730–1738.
54. 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(3): 158–164.
55. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *Journal of the NATIONAL CANCER INSTITUTE*. 2011; 103(13): 1049–1057.
56. Lindblad M, Bright T, Schloithe A, Mayne GC, Chen G, Bull J, Bampton PA, Fraser RJ, Gatenby PA, Gordon LG, et al. Toward More Efficient Surveillance of Barrett's Esophagus: Identification and Exclusion of Patients at Low Risk of Cancer. *World Journal of Surgery*. 2017; 41(4): 1023–1034.
57. National Institute for Health and Care Excellence 2015. Suspected cancer: recognition and referral. Diponibil la: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/resources/suspected-cancer-recognition-and-referral-1837268071621>.
58. 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*. 2012; 104(220): 1771–1772.
59. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, Katzka DA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Dunagan KT, Lutzke LS, Wu TT, Wang KK, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106(8): 1447–1455.
60. Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A, Kraywinkel K, Sonnenberg A, Ell C. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *BMJ Journals. Gut*. 2016; 65(2): 196–201.
61. Kastelein F, van Olphen S, Steyerberg EW, Sikkema M, Spaander MC, Looman CW, Kuipers EJ, Siersema PD, Bruno MJ, de Bekker-Grob EW; ProBar-study group. Surveillance in patients with-segment Barrett's oesophagus: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Journals. Gut*. 2015; 64(6): 864–871.

62. Naini BV, Chak A, Ali MA, Odze RD. Barrett's oesophagus diagnostic criteria: endoscopy and histology. *Journal Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(1): 77–96.
63. Gatenby P, Caygill C, Wall C, Bhattacharjee S, Ramus J, A, Winslet M. Lifetime risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(28): 9611–9617.
64. Ungureanu S., Şipitco N., Lepadatu C., Fosa D., **Tratamentul chirurgical al bolii de reflux gastroesofagian: studiu retrospectiv pe serie de cazuri. *Revista de Ştiinţe ale sănătăţii din Republica Moldova*. 2017; 1(11): 69-77.**
65. Wong A, Fitzgerald RC. Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005; 3(1): 1-10.
66. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*. 2011; 365(15): 1375–1383.
67. Gordon LG, Mayne GC, Hirst NG, et al. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of non-dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014; 79(2): 242-256.
68. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2014, featuring survival. *Journal of the NATIONAL CANCER INSTITUTE*. 2017; 109(9): djx030.
69. Benaglia T, Sharples LD, Fitzgerald RC, et al. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and non endoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2013; 144(1): 62-73.
70. Inadomi JM. Cost considerations in implementing a screening and surveillance strategy for Barrett's oesophagus. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(1): 51–63.
71. 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(9963):117–171.
72. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, et al. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(2): 239–245.
73. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(11): 1399–1412.
74. Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP, Jr., Buffler P, et al. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008; 103(7): 1614-23.
75. Kubo A, Block G, Quesenberry CP, Jr., Buffler P, Corley DA. Effects of dietary fiber, fats, and meat intakes on the risk of Barrett's esophagus. *Nutrition and Cancer*. 2009; 61(5): 607-616.
76. Schneider JL, Corley DA. The Troublesome Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2017; 27(3): 353-364.

77. Anderson LA, Johnston BT, Watson RG, Murphy SJ, Ferguson HR, Comber H, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence. *Cancer Research*. 2006; 66(9): 4975-4982.
78. Thrift AP, Kramer JR, Richardson PA, El-Serag HB. No significant effects of ming or alcohol consumption on risk of Barrett's esophagus. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014; 59(1): 108-116.
79. Hardikar S, Onstad L, Blount PL, Odze RD, Reid BJ, Vaughan TL. The role of tobacco, alcohol, and obesity in neoplastic progression to esophageal adenocarcinoma: a prospective study of Barrett's esophagus. *Journal PLoS One*. 2013; 8(1): e52192.
80. Ungureanu S., Istrate V., Tîrbu V., Şipitco N., Fosa D. Aspecte moderne de diagnostic și tratament al esofagului columnar metaplatiat. *Arta Medica* 2019; 3(72): 95.
81. Iosif C., Bîrlă R., Copcă N., Gîndea C, Hoară P., Constantinoiu S. *The impact of acid reflux on esophageal mucosa and esophageal function. Materialele congresului 11th World Congress of the ISDE – Medimond International Proceeding. 10-13 september 2008, Hungary, Budapest. Monduzzi Editore; 2008: 171-176.*
82. Matsushashi N, Sakai E, Ohata K, Ishimura N, Fujisaki J, Shimizu T, Iijima K, Koike T, Endo T, Kikuchi T, Inayoshi T, Amano Y, Furuta T, Haruma K, Kinoshita Y. Surveillance of patients with long segment Barrett's esophagus: A multicenter prospective cohort study in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 32(2): 409-414.
83. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology*. 1990; 99(4): 918-922.
84. Sanghi V, Thota PN. Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance. *Therapeutic Advanced in Chronic Diseases*. 2019; 10: 2040622319837851.
85. Spechler SJ. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Barrett's esophagus. *Uptodate*. 2014; Disponibil la <https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-surveillance-and-management>
86. Reid BJ, Li X, Galipeau PC, Vaughan TL. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nature reviews cancer*. 2010; 10(2): 87-101.
87. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 168(3): 237-49.
88. Falk GW. Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Practice & Reserch Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(1): 125-38.
89. Abrahão LJ Jr, Lemme EM, Carvalho BB, Alvariz A, Agüero GC, Schechter RB. Relationship between the size of hiatal hernia and esophageal acid exposure time in erosive and non-erosive reflux disease. *Scielo Brazil. Arquivos de Gastroenterologia*. 2006; 43(1): 37-40.
90. Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28(3): 415–431.
91. Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2016; 22(4): 575–88.
92. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 34(2): 146–165.

93. Schiffman SC, Li Y, Xiao D, Li X, Aiyer HS, Martin RC. The resistance of esophageal adenocarcinoma to bile salt insult is associated with manganese superoxide dismutase expression. *The Journal of Surgical Research*. 2011; 171(2): 623–630
94. Huo X, Juergens S, Zhang X, et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF-kappaB activation in benign Barrett's epithelial cells. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011; 301(2): G278–286.
95. Burnat G, Majka J, Konturek PC. Bile acids are multifunctional modulators of the Barrett's carcinogenesis. *Journal of Physiology and Pharmacology: an official Journal of the Polish Physiological Society*. 2010; 61(2): 185–192.
96. Bandla S, Peters JH, Ruff D, Chen SM, Li CY, Song K, Thoms K, Litle VR, Watson T, Chapurin N, et al. Comparison of cancer-associated genetic abnormalities in columnar-lined esophagus tissues with and without goblet cells. *Annals of Surgery*. 2014; 260(1): 72–80.
97. Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Neugut AI. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008; 6(1): 30–34.
98. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005; 129(6): 1825–1831.
99. Marques de Sá I, Marcos P, Sharma P, Dinis-Ribeiro M. The global prevalence of Barrett's esophagus: A systematic review of the published literature. *United European Gastroenterology Journal*. 2020; 8(9): 1086–1105.
100. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Race, ethnicity, and temporal differences in Barrett's esophagus diagnosis: a large community-based study, 1994–2006. *BMJ Journals. Gut*. 2009; 58(2): 182–188.
101. Iijima K, Henry E, Moriya A, Wirz A, Kelman AW, McColl KE. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology*. 2002; 122(5): 1248–1257.
102. Appelman HD, Umar A, Orlando RC, Sontag SJ, Nandurkar S, El-Zimaity H, Lanas A, Parise P, Lambert R, Shields HM. Barrett's esophagus: natural history. *New York Journal Academy of Sciences*. 2011; 1232: 292–308.
103. **Fosa D., Ungureanu S., Şipitco N., Istrate V. Tendinţele actuale în tratamentul metaplaziei epiteliale columnare a mucoasei esofagiene. *Arta Medica*. 2016; 3(60): 37-43.**
104. Leggett CL, Nelsen EM, Tian J, Schleck CB, Zinsmeister AR, Dunagan KT, Locke GR 3rd, Wang KK, Talley NJ, Iyer PG. Metabolic syndrome as a risk factor for Barrett esophagus: a population-based case-control study. *Journal Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88(2): 157–165.
105. Corley AD, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry Ch, Rumore GJ, Buffler PA. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007; 133(1): 34–41.
106. Duggan C, Onstad L, Hardikar S, Blount PL, Reid BJ, Vaughan TL. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(8): 934–943.



107. Thrift AP, Garcia JM, El-Serag HB. A multibiomarker risk score helps predict risk for Barrett's esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(8): 1267–1271.
108. Stairs DB, Nakagawa H, Klein-Szanto A, Mitchell SD, Silberg DG, Tobias JW, Lynch JP, Rustgi AK. Cdx1 and c-Myc foster the initiation of transdifferentiation of the normal esophageal squamous epithelium toward Barrett's esophagus. *Journal PloS One*. 2008; 3(10): e3534.
109. Kong J, Crissey MA, Funakoshi S, Kreindler JL, Lynch JP. Ectopic Cdx2 expression in murine esophagus models an intermediate stage in the emergence of Barrett's esophagus. *Journal PloS one*. 2011; 6(4): e18280.
110. Clemons NJ, Wang DH, Croagh D, Tikoo A, Fennell CM, Murone C, Scott AM, Watkins DN, Phillips WA. Sox9 drives columnar differentiation of esophageal squamous epithelium: a possible role in the pathogenesis of Barrett's esophagus. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2012; 303(12): G1335-G1346.
111. Di Pietro M, Lao-Sirieix P, Boyle S, Cassidy A, Castillo D, Saadia A, Eskeland R, Fitzgerald RC. Evidence for a functional role of epigenetically regulated mid cluster genes in the development of Barrett esophagus. *Proceeding of the National Academy Sciences*. 2012; 109(23): 9077-9082.
112. Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Yuki T, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y. Notch signaling pathway and Cdx2 expression in the development of Barrett's esophagus. *Laborator Investigation*. 2012; 92(6): 896-909.
113. Götzl K, Chemnitzer O, Maurer L, Dietrich A, Eichfeld U, Lyros O, Moulla Y, Niebisch S, Mehdorn M, Jansen-Winkel B, Vieth M, Hoffmeister A, Gockel I, Thieme R. In-depth characterization of the Wnt-signaling/ $\beta$ -catenin pathway in an in vitro model of Barrett's sequence. *BMC Gastroenterology. Official Journal of the Cancer Society*. 2019; 19(1): 38.
114. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR: Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *BMJ Journals. Gut*. 2002; 50(3): 368-372.
115. Weinsier RL, Hunter GR, Gower BA, Schutz Y, Darnell BE, Zuckerman PA: Body fat distribution in white and black women: Different patterns of intraabdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue utilization with weight loss. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74(1): 631-636.
116. Thompson O M, Beresford S AA, Kirk E A, Vaughan T L. Vegetable and fruit intakes and risk of Barrett's esophagus in men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 89(3): 890–896.
117. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette aing and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28: 1258–1273.
118. Khalaf N, Nguyen T, Ramsey D, El-Serag HB. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Barrett's Esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014; 12(11): 1832-1839.
119. Zhang S, Zhang XQ, Ding XW, Yang RK, Huang SL, Kastelein F, et al. Cyclooxygenase inhibitors use isassociated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2014; 110(9): 2378-2388.

120. Findlay JM, Middleton MR, Tomlinson I. Genetic susceptibility to Barrett's oesophagus: Lessons from early studies. *United European Gastroenterology Journal*. 2016; 4(4): 485-492.
121. Kelty C, Gough M, Van Wyck Q, Stephenson T, Ackroyd R: Barrett's oesophagus: Intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007; 42(11): 1271-4.
122. Britton J, Keld R, Prasad N, Hamdy S, McLaughlin J, Ang Y. Effect of diagnosis, surveillance, and treatment of Barrett's oesophagus on health-related quality of life. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018; 3(1): 57-65.
123. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, et al. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2012; 36(1): 1-7.
124. Hviid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*. 2011; 365(15): 1375-1383.
125. Ireland CJ, Thompson SK, Laws TA, Esterman A. Risk factors for Barrett's esophagus: a scoping review. *Cancer Causes & Control*. 2016; 27(3): 301-23.
126. Crane SJ, Richard Locke G. 3rd, Harmsen WS. The changing incidence of esophageal and gastric adenocarcinoma by anatomic sub-site. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 25(4): 447-53.
127. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *BMJ Journals. Gut*. 2008; 57(10): 1354-1359.
128. Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Jonson M, Sampliner RE. Asia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 4(5): 566-572.
129. Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S, et al. Development and Validation of a Model to Determine Risk of Progression of Barrett's Esophagus to Neoplasia. *Gastroenterology*. 2018; 154(5): 1282-1289.
130. Kestens C, Offerhaus GJA, van Baal JWPM, et al. Patients with Barrett's esophagus and persistent low-grade dysplasia have an increased risk for high-grade dysplasia and cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 14(7): 956-962.
131. Singh S, Manickam P, Amin AV, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014; 79: 897-909.
132. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005; 129(6): 1825-1831.
133. Zhang J, Wu H, Wang R. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on Barrett's esophagus risk: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021; 45(3): 101552.
134. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *Journal of the NATIONAL CANCER INSTITUTE*. 2002; 94(4): 252-266.
135. Bresalier RS. Chemoprevention of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018; 63(8): 2155-2162.

136. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *BMJ Journals. Gut*. 2014; 63(1): 7–42.
137. Gavrilu D. Elemente de anatomie chirurgicală a esofagului. În: *Patologie digestivă superioară – Bolile esofagului*. București: Editura Metropol; 1994. 138-147.
138. Wang KK, Sampliner RE Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008; 103: 788–797.
139. Lee MH, Buterbaugh K, Richards-Kortum R, Anandasabapathy S. Advanced endoscopic imaging for Barrett's Esophagus: current options and future directions. *Current Gastroenterology Reports*. 2012; 14(3): 216–225.
140. Iosif C, Ardeleanu C, Ene D, Bîrla R, Hoară P, Ganda C, Surugiu P, Copca N, Constantinoiu S. Evaluarea imunohistochimică și moleculară a expresiei COX2 în adenocarcinomul de joncțiune esogastrică și leziunile precursorale în contextual anatomo-clinic. *Jurnal de Chirurgie*. 2010; 6(4): 449-455.
141. Domínguez ML, Rayo JI, Serrano J, Infante JR, García L, Moreno M. Uncommon isolated distant subcutaneous tissue and skeletal muscle metastasis from oesophageal cancer diagnosed by PET/CTF-FDG. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Moleculcar*. 2016; 35(1): 38-41.
142. Alexander J.A., Usefulness of cytopathology and histology in the evaluation of Barrett's esophagus in a community hospital. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1997; 46: 318-20.
143. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, Voderholzer W, Sonnenberg A, Rösch T, Baumgart DC. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *The American Journal of GAstroenterology*. 2013; 108(2): 200–207.
144. Takubo K, Nixon JM, Jass JR. Ducts of esophageal glands proper and paneth cells in Barrett's esophagus: frequency in biopsy specimens. *Pathology*. 1995; 27(4): 315–317.
145. Ungureanu S., Șipitco N., Vidiborschii V., Fosa D. Electrical stimulation as an alternative treatment in gastroesophageal reflux disease – Clinical study. *Chirurgia*. 2019; 4(14): 451-460.
146. Lomo LC, Blount PL, Sanchez CA, et al. Crypt dysplasia with surface maturation - A clinical, pathologic, and molecular study of a Barrett's esophagus cohort. *The American Journal of SURGICAL PATHOLOGY*. 2006; 30(4): 423–435.
147. Tîrcoveanu E, Bradea C, Moldovanu R, Vasilescu A. Anatomia laparoscopică a joncțiunii esogastrice. *Jurnalul de chirurgie*. 2008; 42: 114-126.
148. Ong CA, Shapiro J, Nason KS, et al. Three-gene immunohistochemical panel adds to clinical staging algorithms to predict prognosis for patients with esophageal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology an American Society of Clinical Oncology Journal*. 2013; 31(12): 1576–1582.
149. Vega ME, Giroux V, Natsuzaka M, Liu M, Klein-Szanto AJ, Stairs DB, Nakagawa H, Wang KK, Wang TC, Lynch JP, Rustgi AK. Inhibition of Notch signaling enhances transdifferentiation of the esophageal squamous epithelium towards a Barrett's-like metaplasia via KLF4. *Cell Cycle*. 2014; 13(24): 3857-3866.
150. Türkmen IÇ, Başsüllü N, Uraz S, Yerdel MA, Memişoğlu R, Bülbül Doğusoy G. CDX2, COX2 and MUC2 expressions in Barrett's esophagus: can they be useful in determination of the dysplasia? *Turkish Journal of Pathology*. 2012; 28(3): 251-258.

151. Zhang MQ, Lin F, Hui P, Chen ZM, Ritter JH, Wang HL. Expression of mucins, SIMA, villin, and CDX2 in small-intestinal adenocarcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007; 128(5): 808-16.
152. Wang YC, Wang ZQ, Yuan Y, Ren T, Ni PZ, Chen LQ. Notch Signaling Pathway Is Inhibited in the Development of Barrett's Esophagus: An In Vivo and In Vitro Study. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 2018: 4149317.
153. Shan J, Oshima T, Farre R, Fukui H, Watari J, Miwa H. IL-4 induces columnar-like differentiation of esophageal squamous epithelium through JAK/PI3K pathway: possible role in pathogenesis of Barrett's esophagus. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014; 306(8): G641-649.
154. Kong J, Crissey MA, Stairs DB, Sepulveda AR, Lynch JP. Cox2 and beta-catenina/T-cell factor signaling intestinalize human esophageal keratinocytes when cultured under organotypic conditions. *Neoplasia*. 2011; 13(9): 792-805.
155. Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, et al. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. 2013; 108(6): 915-922.
156. Atkinson M., Chak A. Screening for Barrett's esophagus. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 12(2): 62-66.
157. Ward EM, Wolfsen HC, Achem SR, Loeb DS, Krishna M, Hemminger LL, DeVault KR. Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. 2006; 101(1): 12-17.
158. Shariff MK, Bird-Lieberman EL, O'Donovan M, et al. Randomized crossover study comparing efficacy of transnasal endoscopy with that of standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 75(5): 954-961.
159. Koslowsky B, Jacob H, Eliakim R, Adler SN. PillCam ESO in esophageal studies: improved diagnostic yield of 14 frames per second (fps) compared with 4 fps. *Endoscopy*. 2006; 38(1): 27-30.
160. De Jonge PJ, Van Eijck BC, Geldof H, et al. Capsule endoscopy for the detection of oesophageal mucosal disorders: a comparison of two different ingestion protocols. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2008; 43(7): 870-877.
161. Gralnek IM, Adler SN, Yassin K, et al. Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy: initial evaluation of the PillCam ESO 2. *Endoscopy*. 2008; 40(4): 275-279.
162. Hur C: Esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus screening: A hard pill to swallow? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5(3): 307-309,
163. Ramirez FC, Akins R, Shaukat M. Screening of Barrett's esophagus with string-capsule endoscopy: a prospective blinded study of 100 consecutive patients using histology as the criterion standard. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; 68(1): 25-31.
164. Gupta M, Beebe TJ, Dunagan KT, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ, Locke GR 3rd, Iyer PG. Screening for Barrett's esophagus: results from a population-based survey. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014; 59(8): 1831-1850.
165. Sanghi V, Thota PN. Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2019; 10: 2040622319837851.

166. Kunzmann AT, Thrift AP, Cardwell CR, et al. Model for identifying individuals at risk for esophageal adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(8): 1229–1236.
167. Choi KKH, Sanagapalli S. Barrett's esophagus: Review of natural history and comparative efficacy of endoscopic and surgical therapies. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2022; 14(3): 568-586.
168. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 30(5): 804–820.
169. van Blankenstein M, Looman CWN, Johnston BJ, et al. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. 2005; 100(3): 568–576.
170. Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 71(1): 21–27.
171. Wang A, Mattek NC, Holub JL, et al. Prevalence of complicated gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus among racial groups in a multi-center consortium. *Journal Digestive Diseases and Sciences*. 2009; 54(4): 964–971.
172. Krishnamoorthi R, Singh S, Rangunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(7): 1046–1055.
173. ASGE Standards of Practice Committee, John A. Evans, Dayna S. Early, Norio Fukami, Tamir BenMenachem et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 76(6): 1087-1094.
174. Coco DP, Goldblum JR, Hornick JL, et al. Interobserver variability in the diagnosis of crypt dysplasia in Barrett esophagus. *The American Journal of SURGICAL PATHOLOGY*. 2011; 35(1): 45–54.
175. Tholloor S, Bhattacharyya R, Tsagkournis O, et al. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: Results from a large cohort study (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014; 80(3): 417–424.
176. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's highgrade dysplasia. *Gastroenterology*. 2000; 95(11): 3089–3096.
177. Shah T, Lippman R, Kohli D, et al. Accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) compared to random biopsies during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Endoscopy International Open*. 2018; 6(4): E414–E420.
178. El-Serag HB, Naik AD, Duan Z, et al. Surveillance endoscopy is associated with improved outcomes of oesophageal adenocarcinoma detected in patients with Barrett's oesophagus. *BMJ Journals. Gut*. 2016; 65(8): 1252–1260.
179. Saxena N, Inadomi JM. Effectiveness and cost-effectiveness of endoscopic screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2017; 27(3): 397–421.
180. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(12): 1562–1570.

181. Kandel P, Wallace MB. The role of adjunct imaging in endoscopic detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2017; 27(3): 423–446.
182. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016; 83(1): 57–67.
183. Chedgy FJ, Subramaniam S, Kandiah K, et al. Acetic acid chromoendoscopy: improving neoplasia detection in Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(25): 5753-5760.
184. Pascarenco OD, Coroş MF, Pascarenco G, et al. A preliminary feasibility study: narrow-band imaging targeted *versus* standard white light endoscopy non-targeted biopsies in a surveillance Barrett's population. *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48(9): 1048–1053.
185. Thosani N, Abu Dayyeh BK, Sharma P, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016; 83(4): 684–698.
186. de Groof AJ, Swager A-F, Pouw RE, et al. Blue-light imaging has an additional value to white-light endoscopy in visualization of early Barrett's neoplasia: an international multicenter cohort study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019; 89(4):749-758.
187. Vennalaganti PR, Kaul V, Wang KK, et al. Increased detection of Barrett's esophagus-associated neoplasia using wide-area trans-epithelial sampling: a multicenter, prospective, randomized trial. *Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 87: 348-355.
188. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Journal Dis Esophagus* 2007; 20: 130-134.
189. Dent J. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: the past, present and future, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008; 22(4): 585-599.
190. Dixon M.F Gastrointestinal epithelial neoplasia.Vienna revisited. *BMJ Journal. Gut*. 2002; 51(1): 130-131.
191. Grin A., Streutker C.J..Histopathology in Barrett Esophagus and Barrett Esophagus-Related Dysplasia. *Clinical Endoscopy*. 2014; 47(1): 31-39.
192. Wallace MB, Sharma P, Lightdale C, et al. Preliminary accuracy and interobserver agreement for the detection of intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(1): 19–24.
193. Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. 2007; 102(6): 1154–1161.
194. Johnson LF, Demeester TR (October 1974). "Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux". *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. 1974; 62 (4): 325–332.
195. Herrera Elizondo JL, Monreal Robles R, García Compean D, González Moreno EI, Borjas Almaguer OD, Maldonado Garza HJ, González González JA. Prevalence of Barrett's esophagus: An observational study from a gastroenterology clinic. *Revista de Gastroenterologia de Mexico*. 2017; 82(4): 296-300.

196. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, Wani S, Rastogi A, Bansal A, Early DS, Sharma P. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 75(2): 236–241.
197. Ungureanu S., **Tratamentul pacienților cu patologia neoncologică a joncțiunii esogastrice autoref. tezei de doctor hab. in șt. med., Editură: Chisinau, Data creării: 2017, Format: 49 p., Limba: Română.**
198. 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 oesophagus. *BMJ Journals. Gut*. 2015; 64(1): 49–56.
199. Varghese S, Lao-Sirieix P, Fitzgerald RC. Identification and clinical implementation of biomarkers for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2012; 142(3): 435–441.
200. Kastelein F, Biermann K, Steyerberg EW, et al. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. *BMJ Journals. Gut*. 2013; 62(12): 1676–1683.
201. Appelman HD, Streutker C, Vieth M, et al. The esophageal mucosa and submucosa: immunohistology in GERD and Barrett's esophagus. *The New York Academy of Sciences*. 2013; 1300: 144–165.
202. Pech O. Endoscopic 3y of high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma: 2 small steps for the endoscopists but a fine step forward for the patient. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015; 81(5): 1167-1169.
203. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, Hartmann U, Manner N, Huijsmans J, Gossner L, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, Ell C. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2014; 146(3): 652-660.
204. Takubo K, Arai T, Sawabe M et al (2003) Structures of the normal esophagus and Barrett's esophagus. *Esophagus*. 2003; 1: 37–47.
205. Erard-Poinsot D, Pioche M, Chabrun E, Rivory J, Belleanne G, Hervieu V, Ponchon T. Buried adenocarcinoma hidden by normal squamous epithelium in Barrett's esophagus: should we enlarge the margins for endoscopic resections? *Endoscopy*. 2015; 47: 439-441.
206. Pouw RE, Visser M, Odze RD, Sondermeijer CM, ten Kate FJ, Weusten BL, Bergman JJ. Pseudo-buried Barrett's post radiofrequency ablation for Barrett's esophagus, with or without prior endoscopic resection. *Endoscopy*. 2014; 46(2): 105-109.
207. **Istrate V., Mucozectomia endoscopica si disectia endoscopica submucoasa in tratamentul formatiunilor displazice si neoplazice ale mucoasei tractului digestiv autoref. tezei de doctor in st. med., Editură: Chisinau, Data creării: 2012, Format: 30 p., Limba: Română. Sursă de date: 373SUO.**
208. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, Vieth M, Schumacher B. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2012; 44(12): 1105–1113.
209. **Hoară P, Gîndea C, Bîrlă R, Mocanu A, Tavlas E, Constantinoiu S. The treatment of Barrett's esophagus” *Journal of Medicine and Life*, 2009; 2(3): 241-248.**
210. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, Hassan C, Pech O, Repici A, Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017; 49(2): 191-198.

211. Xiong W, Zhu J, Zheng Y, Luo L, He Y, Li H, Diao D, Zou L, Wan J, Wang W. resection for gastrointestinal stromal tumors in esophagogastric junction (EGJ): how to protect the EGJ. *Surgical Endoscopy*. 2018; 32(2): 983-989.
212. Xu Y, Luo L, Feng X, Zheng Y, Chen T, Zhou R, Li Y, Li G, Wang W, Xiong W. Nomogram for Predicting Risk of Esophagogastric Junction (EGJ) Resection During Laparoscopic Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors in EGJ: A Retrospective Multicenter Study. *Frontiers in Surgery*. 2021; 8: 712984.
213. Kumamoto T, Kurahashi Y, Niwa H, Nakanishi Y, Okumura K, Ozawa R, Ishida Y, Shinohara H. True esophagogastric junction adenocarcinoma: background of its definition and current surgical trends. *Surgery Today*. 2020; 50(8): 809-814.
214. Kohoutova D, Haidry R, Banks M, Bown S, Sehgal V, Butt MA, Graham D, Thorpe S, Novelli M, Rodriguez-Justo M, Lovat L. Esophageal neoplasia arising from subsquamous buried ds after an apparently successful photodynamic therapy or radiofrequency ablation for Barrett's associated neoplasia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 50(11): 1315-1321.
215. Souza RF. The Molecular Basis of Carcinogenesis in Barrett's Esophagus. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010; 14(6): 937– 940.
216. Boerwinkel DF, Holz JA, Kara MA, et al. Effects of autofluorescence imaging on detection and treatment of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(5): 774–781.
217. Bird-Lieberman EL, Neves AA, Lao-Sirieix P, et al. Molecular imaging using fluorescent lectins permits rapid endoscopic identification of dysplasia in Barrett's esophagus. *Nature Medicine*. 2012; 18(2): 315–321.
218. Sharma P, Meaining I, Coron E, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: Final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011; 74(3): 465–472.
219. Constantinoiu S, Bîrlă R, Copcă N, Iosif C. *Adenocarcinomul de joncțiune esogastrică*. Editura București, 2008; 978-973-162-017-6: 122.
220. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, et al. British society of gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *BMJ Journal.Gut*. 2019; 68: 1731–1750.
221. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015; 27: 160–174.
222. Hoară P, Bîrlă R., Gîndea C., Constantin A, Panaitescu E., Iordan N, Constantinoiu S. *The role of esophageal manometry in the management of the patients with gastro-esophageal reflux disease and Barrett's esophagus*. *Chirurgia*. 2008; 103(4): 407-412
223. Wang YT, Tai LF, Yazaki E, et al. Investigation of dysphagia after antireflux surgery by high-resolution manometry: impact of multiple water swallows and a solid test meal on diagnosis, management, and clinical outcome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13: 1575–1583.
224. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 14(11): 677–688.
225. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, et al. Efficacy of esophageal impedance/pH



monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 7(7): 743-748.

226. Ungureanu S., Istrate V., **Fosa D.**, Şipitco N. Tratatamentul etapizat al bolii de reflux gastroesofagian asociat cu esofag columnar metaplaziat. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2017; 2(54): 180-184.

## ANEXE

Anexa 1-4. Ghiduri de supraveghere a ECM conform recomandărilor internaționale.....	162
Anexa 5. Algoritmul diagnostic-curativ al pacienților cu ECM.....	166
Anexa 6. Algoritmul tratamentului medicamentos al pacienților cu ECM în lotul de cercetare.....	167
Anexa 7. Rezultatele examenului inumohistochimic la pacienții cu ECM din lotul de cercetare.....	168
Anexa 8. Rezultatele examenului imunohistochimic pentru pacienții cu AC esofagian și ECM.....	169
Anexa 9. Biomarkerii moleculari predictivi pentru progresia neoplazică în ECM.....	170
Anexa 10. Tehnica chirurgicală: Rezecția Endoscopică de Mucoasă.....	171
Anexa 11. Tehnica chirurgicală: Disecția Endoscopică de Mucoasă.....	172
Anexa 12. Accordul informat al pacientului pentru participare în studiu.....	173
Anexa 13. BRGE- Chestionar privind corelația dintre starea de sănătate și calitatea vieții.....	174
Anexa 14-15. Brevete de invenție aferente temei de cercetare.....	175
Anexa 16-17. Certificate de inovare aferente temei de cercetare.....	177
Anexa 18. Acte de implemetare a inovațiilor aferente temei de cercetare.....	179
Anexa 19-36. Diplome și mențiuni ale candidatului.....	180

**Ghiduri de screening a ECM conform recomandărilor internaționale [84].**

Populația generală	AGA, ACG, ASGE, BSG, ESGE	Nu se recomandă
	Societatea Australiană	Screeningul bărbaților vîrsta >50 ani, fumatori
BRGE >5 ani, rasa albă, vîrsta >50 ani, obezitatea, sexul masculin, fumatul, hernia hiatală, istoricul familial de ECM	ACG	Screeningul (individualizat) pacienților care au cel puțin 2 factori de risc. Dacă mucoasa esofagiană nu prezintă semne patognomonice pentru ECM, EDS se repetă peste 1-2 ani. Dacă este prezentă esofagita de reflux (Clasificarea LosAngeles B/C/D) se inițiază tratament cu IPP cu repetarea EDS peste 8-12 săptămîni.
	ASGE	Screeningul pacienților cu cel puțin 1 factor de risc, dacă endoscopia este negativă, aceasta nu se mai repetă
	BSG	Screeningul pacienților cu BRGE cronică și cu cel puțin 3 factori de risc. Dacă factorul de risc este istoricul familial de ECM/AC esofagian acesta este supus screeningului
	ESGE	Screeningul pacienților cu BRGE cu sau fără alți factori de risc
	Societatea Australiană	Screening pentru toți factorii de risc

AGA - Asociația Americană de Gastroenterologie; ACG - Colegiul American de Gastroenterologie;  
ASGE - Asociația Americană de Gastroenterologie Endoscopică; BSG - Societatea Engleză de Gastroenterologie;  
ESGE - Societatea Europeană de Gastroenterologie Endoscopică.

**Recomandările internaționale pentru supravegherea ECM nondisplazic [84].**

ECM nondisplazic	AGA ACG ASGE	Supraveghere la fiecare 3-5 ani
	BSG	Dacă lungimea <3cm fără MI/displazie → se repetă EDS, dacă EDS este negativă → pacientul se exclude din grupul de supraveghere. Dacă EDS atestă MI → supraveghere la 3-5 ani. Dacă lungimea ≥3cm → supraveghere la 2-3 ani
	ESGE	<1cm → nu se supraveghează ≥1 cm → și <3cm supraveghere fiecare 5 ani ≥3 cm → și <10cm supraveghere fiecare 3 ani ≥10 cm → consultația centrului de Excelență în ECM Supravegherea continuă pînă la vîrsta de 75 de ani
	Societatea Australiană	SSBE (<3 cm): se repetă EDS fiecare 3-5ani SLBE (≥3 cm): se repetă EDS fiecare 2-3ani

AGA - Asociația Americană de Gastroenterologie; ACG - Colegiul American de Gastroenterologie;  
ASGE - Asociația Americană de Gastroenterologie Endoscopică; BSG - Societatea Engleză de Gastroenterologie;  
ESGE - Societatea Europeană de Gastroenterologie Endoscopică.

**Recomandările internaționale pentru supravegherea ECM indefinit pentru displazie [84].**

ECM indefinit pentru displazie	AGA	-
	ACG	Se repetă EDS după terapia cu IPP timp de 3-6 luni. Dacă la EDS repetată metaplazia este IND, atunci supravegherea continuă timp de 12 luni
	ASGE	Se analizează repetat biopsia, se mărește doza de IPP timp de 3 luni, ulterior se repetă biopsia.
	BSG	Se repetă EDS după tratamentul cu IPP timp de 6 luni.
	ESGE	Se repetă EDS după tratamentul cu IPP timp de 6 luni. Dacă se apreciază IND/nondisplazie EDS se repetă la 6 luni.
	Societatea Australiană	Se repetă EDS după tratamentul cu IPP timp de 6 luni. Dacă se apreciază IND se repetă EDS peste 6 luni.

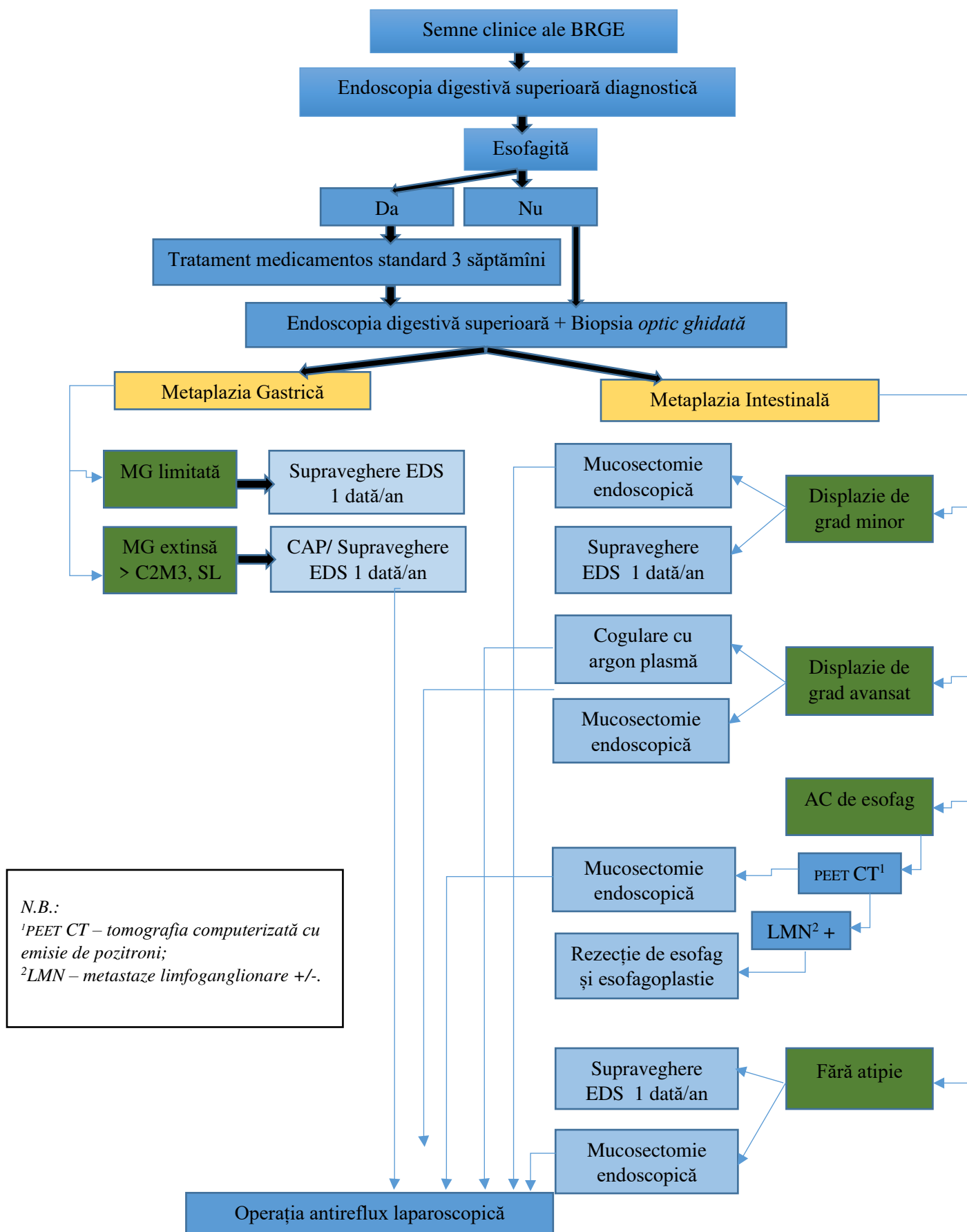
AGA - *Asociația Americană de Gastroenterologie*; ACG - *Colegiul American de Gastroenterologie*;  
 ASGE - *Asociația Americană de Gastroenterologie Endoscopică*; BSG - *Societatea Engleză de Gastroenterologie*;  
 ESGE - *Societatea Europeană de Gastroenterologie Endoscopică*.

**Recomandările internaționale pentru supravegherea ECM cu DGM și DGA [84].**

ECM cu displazie de grad minor	AGA	Supraveghere la fiecare 6-12 luni
	ACG	Tratament endoluminal sau alternativ, supraveghere la 12 luni
	ASGE	Se repetă EDS la 6 luni pentru confirmarea diagnosticului. La confirmare : tratament endoluminal sau supraveghere fiecare 6 luni
	BSG	Se repetă EDS la fiecare 6 luni. La confirmare : tratament endoluminal sau supraveghere fiecare 6 luni
	ESGE	Se repetă EDS la 6 luni, dacă se confirmă nondisplazia, se repetă EDS la 1 an, dacă se confirmă DGM se recomandă tratament endoluminal.
	Societatea Australiană	Se repetă EDS fiecare 6 luni pînă se apreciază 2 rezultate consecutive de nondisplazie.
ECM cu displazie de grad avansat	AGA	Tratament endoluminal sau supraveghere endoscopică la fiecare 3 luni
	ACG	Tratament endoluminal
	ASGE	Tratament endoluminal sau supraveghere endoscopică la fiecare 3 luni
	BSG	Tratament endoluminal
	ESGE	Tratament endoluminal. Ulterior dacă biopsia este nondisplazică atunci se repetă EDS peste 3 luni
	Societatea Australiană	Tratament endoluminal sau supraveghere endoscopică la fiecare 3 luni

AGA - *Asociația Americană de Gastroenterologie*; ACG - *Colegiul American de Gastroenterologie*;  
 ASGE - *Asociația Americană de Gastroenterologie Endoscopică*; BSG - *Societatea Engleză de Gastroenterologie*;  
 ESGE - *Societatea Europeană de Gastroenterologie Endoscopică*.

**Algoritmul diagnostico-curativ al pacienților cu ECM:**



**Algoritmul tratamentului medicamentos al pacienților cu ECM în lotul de cercetare:****1. Grupul Inhibitorilor Pompei de Protoni :**

- Tablete Pantoprazol 40 mg, 1tab./zi, dimineața, cu 20 min înainte de dejun – 21 zile p/o, sau
- Tablete Omeprazol 40 mg,
- Tablete Lanzoprazol 30 mg,
- Tablete Esomeprazol 20 mg,
- Tablete Rabemeprazol 20 mg.

**2. Preparate prokinetice:**

- Tablete Domperidon 10 mg, 1 tab./2ori/zi – 14 zile, p/o, sau
- Tablete Metoclopramid 20 mg.

**3. Preparate antacide:**

- Suspensie Maalox (TAKEDA GMBH – GERMANIA), 1 ling./4 ori/zi – 21 zile p/o.
- Suspensie Almagel,
- Suspensie Simalgel,
- Suspensie Fosfolugel.

**4. Dieta de protecție:**

- Excluderea produselor picante, sărate;
- Diminuarea/excluderea fumatului;
- Respectarea regimului alimentar zilnic (3 prize).

*N.B. Cura de tratament se indică pentru 3 săptămâni, ulterior cu reevaluare la medicul curant și aprecierea tacticii medico-chirurgicale. Se efectuează EDS de control, apoi pacientul urmează încă o cură de 3 săptămâni cu același regim.*



## Rezultatele examenului imunohistochimic la pacienții cu ECM din lotul de cercetare

	Nr pac.	Markerii Imunohistochimici							
		CK7	CK20	EMA	CDX2	P53	Ki 67	HER 2	AMACR
MI	1	+	+	+	+	-	80%	+/-	+/-
	2	+	+	+	+	-	60%	-	-
	3	+	+	+	+	-	70%	-	-
	4	+	+	+	+/-	+	70%	-	-
	5	+	+	+	+	-	60%	-	-
	6	+	+	+	+	-	50%	-	-
	7	+	+	+	+/-	-	80%	-	-
	8	+	+	+	+	+	70%	+/-	-
	9	+	+	+	+	-	60%	-	-
	10	+	+	+	+	-	60%	-	-
MG	1	+	+	+	+/-	-	40%	-	-
	2	+	+	+	+	-	60%	-	-
	3	+	+	+	+/-	-	20%	-	-
	4	+	+	+	-	-	20%	-	-
	5	+	+/-	+	+	-	50%	+/-	-
	6	+	+	+	+/-	-	20%	-	-
	7	+	+	+	-	-	20%	-	-
	8	+	+	+	-	-	60%	-	-
	9	+	+	+	+/-	-	20%	-	-
	10	+	+	+	+	-	20%	-	-

## Rezultatele examenului imunohistochimic pentru pacienții cu AC esofagian și ECM

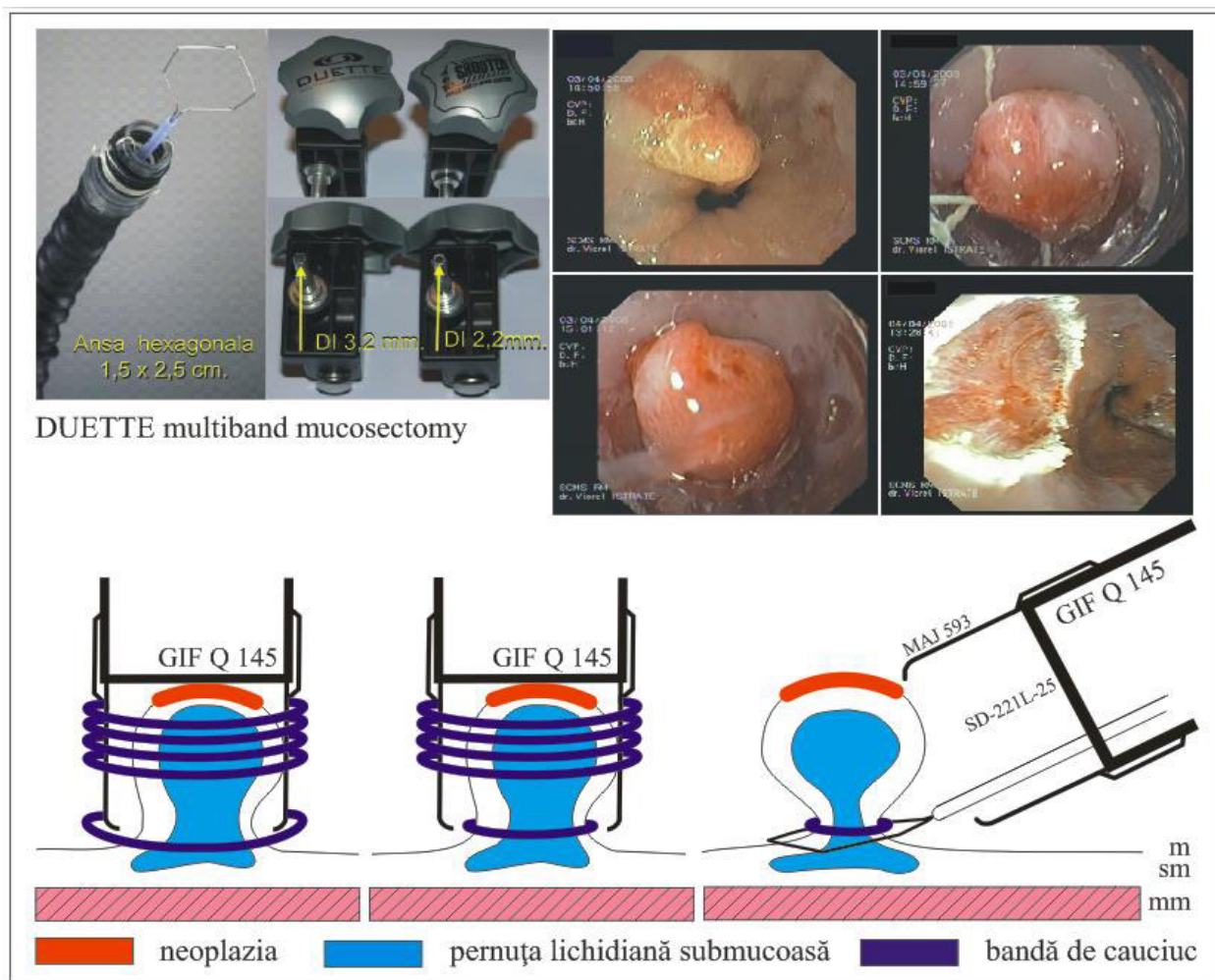
Loturi	Rezultat Histologic	Nr. pac.	Markerii Imunohistochimici				
			CK7	CK20	CDX2	P53	Ki 67
Lot I	AC esofagian	1	+	+	+	40%	80%
		2	+	+	+	70%	60%
		3	+	+	+	80%	40%
		4	+	+	+	70%	80%
		5	+	+	-	60%	80%
		6	+/-	+/-	+	60%	40%
		7	+	+	+	60%	80%
		8	+/-	+/-	+	40%	60%
		9	+	+	+	80%	60%
		10	+	+	+	60%	60%
		11	+	+	+	80%	40%
		12	+	+	-	80%	80%
		13	+	+	+	60%	60%
		14	+	+	+	40%	60%
		15	-	-	-	40%	60%
		16	-/-	-/-	+	40%	80%
		17	+	+	+	60%	80%
		18	-	-	-	40%	80%
		19	-	-	+	40%	60%
		20	-	-	+	40%	80%
Lot II	MI	1 DGM	+	+	+	-	80%
		2	+	+	+	-	60%
		3 DGM	+	+	+	-	70%
		4	+	+	+	+ 40	70%
		5	+	+	+	-	60%
		6	+	+	+	-	50%
		7 DGM	+	+	+	-	80%
		8	+	+	+	+40	70%
		9	+	+	+	-	60%
		10	+	+	+	-	60%
	MG	1	+	+	+/-	-	80%
		2	+	+	+	-	60%
		3	+	+	+/-	-	20%
		4	+	+	-	-	20%
		5	+	+/-	+	-	50%
		6	+	+	+/-	-	20%
		7	+	+	-	-	20%
		8	+	+	-	-	60%
		9	+	+	+/-	-	20%
		10	+	+	+	-	20%

**Biomarkerii moleculari predictivi pentru progresia neoplazică în ECM**

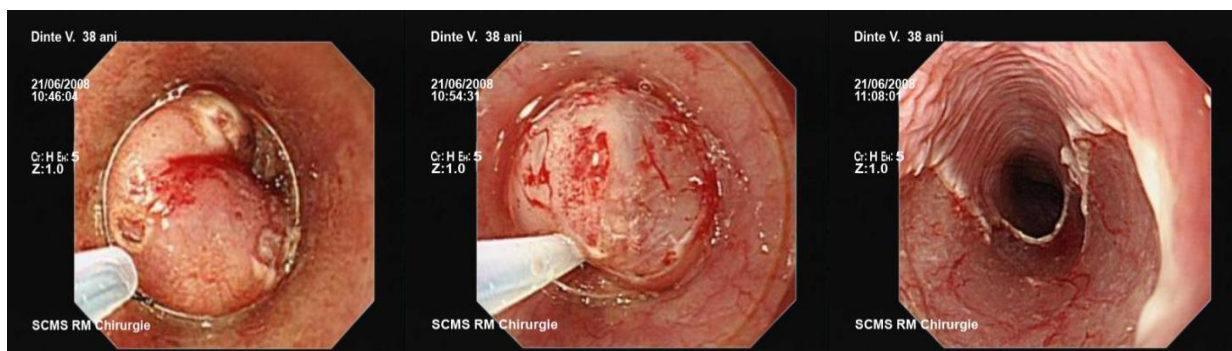
<b>Biomarker</b>	<b>Faza</b>	<b>Nr. de studii</b>	<b>Predictor</b>
<i>Gena de metilare cu gena 8</i>	3	195	<i>displazie / adenocarcinom de grad înalt</i>
<i>Anomaliile conținutului ADN și pierderea heterozygozității</i>	4	243	<i>Adenocarcinomul displazie de grad minor</i>
<i>aneuploidie, lectină Aspergillus oryzae</i>	3	380	<i>Adenocarcinom</i>
<i>Anomaliile conținutului ADN Aneupolidy / tetraploidy</i>	4	322	<i>Adenocarcinom</i>
<i>pierderea heterozygozității a p53</i>	4	256	<i>Adenocarcinomul</i>
<i>P16 metilare</i>	3	53	<i>DGA / adenocarcinom</i>
<i>MUC2</i>	3	27	<i>Adenocarcinom</i>
<i>Cyclin A</i>	3	48	<i>Displazie / adenocarcinom</i>
<i>Cyclin D1</i>	3	307	<i>Adenocarcinom</i>
<i>Lungimea telomerilor leucocitare</i>	4	300	<i>adenocarcinom</i>
<i>Selenoproteină P</i>	4	361	<i>Adenocarcinom</i>

**Tehnica chirurgicală: Rezecția Endoscopică de Mucoasă [207]:**

**Etapele chirurgicale ale Rezecției Endoscopice de Mucoasă: Tehnica B**



***N.B.:** tehnica REM presupune – transformarea leziunii plane (ECM), leger supradenivelate (0-IIa) sau ușor deprimată (0-IIc), în una pediculată, prin aspirarea ei (a) în atașamentul distal de pe endoscop și respectiv bandarea bazei (b), facilitând astfel rezecția (c).*



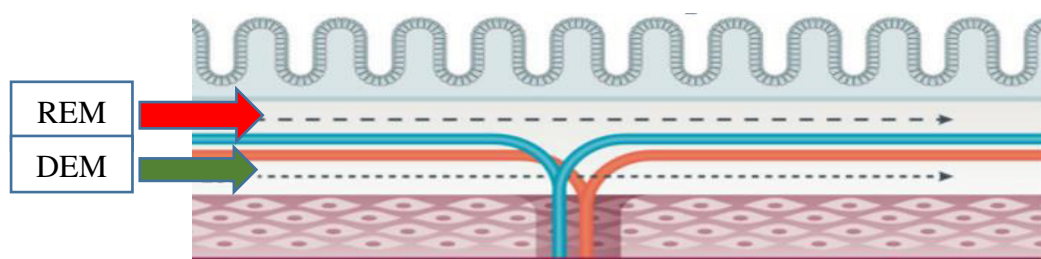
**a**

**b**

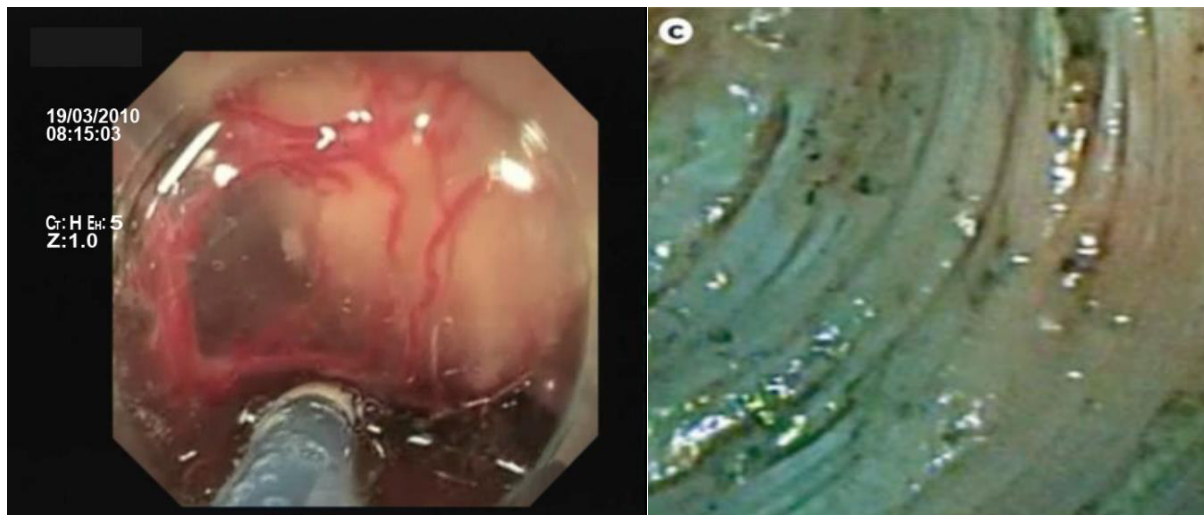
**c**

## Tehnica chirurgicală: Disecția Endoscopică de Mucoasă [207]:

### Etapele chirurgicale ale Disecției Endoscopice de Mucoasă:



### Aspect endoscopic intraoperator al DEM:



**N.B.:** Este o tehnică endoscopică mai agresivă decât REM. Linia de disecție trece pe suprafața muscularelor proprii, coagulând arterele perforante la bază. Astfel este mai sigură în privința hemostazei postoperatorii, dar și oferă specimen integru (en bloc) și este indicată pentru DGA și AC precoce.

Comitetul de Etică a Cercetării  
Aprobat ședința nr.73 din 17.06.2016

**Acord informat  
(formular de acceptare)**

1. Titlul studiului:  
Tratamentul multimodal al pacienților cu metaplazie columnară a esofagului.
2. Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului: IMSP Spitalul Clinic Republican, Laboratorul de Chirurgie minimal Invazivă, str. N.Testemițanu 29, or. Chișinău, Republica Moldova
3. Numele/Prenumele participantului la studiu: \_\_\_\_\_
4. Data de naștere a participantului la studiu: \_\_\_\_\_
5. *Când e cazul*: Numele/Prenumele reprezentantului legal (martorul) al participantului la studiu:  
\_\_\_\_\_
6. Declarație:  
Eu subsemnatul, (numele), confirm că:
  - am citit și înțeles formularul de informare (numărul versiunii și data acestuia)
  - știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii
  - știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta nici într-un fel dreptul la asistență medicală ulterioară
  - înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.
  - îmi exprim acordul pentru înregistrările audio-video, foto în timpul examinărilor clinico-paraclinice efectuate de către coordonatorii proiectului și știu că acestea atunci când vor fi utilizate în alte elaborări științifice vor fi utilizate cu menținerea anonimatului numelui meu.
  - **ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIU Tratamentul multimodal al pacienților cu metaplazie columnară a esofagului.**

\_\_\_\_\_  
Numele participantului la cercetare

\_\_\_\_\_  
Semnătura participantului la cercetare

\_\_\_\_\_  
Data:

*Când e cazul*: Tipul relației dintre reprezentantul legal și participantul la cercetare

Doina Fosa, medic chirurg, doctorandă, Catedra de chirurgie nr.4 Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic „Nicolae Testemițanu”

Persoana care a obținut acordul informat.

**BRGE- Chestionar privind corelația dintre starea de sănătate și calitatea vieții**Instituitia: Spitalul IMSP SCR, Clinica de chirurgie nr.4 Date identificare pacient: \_\_\_\_\_ Admin. de IPP       Fara admin de IPP      De cand s-a intrerup admin de IPP? Zile/luni*Scala:*

0 = Fara simptom

1 = simptomatologie prezentă dar nederanjantă

2 = Simptomatologie prezenta și deranjanta dar nu zilnic

3 = Simptomatologie deranjanta zilnic

4 = Simptomatologia perturba activitatea zilnica

5 = Simptomatologia împiedică efectuarea activităților zilnice

*Va rugam bifați căsuța corespunzătoare ce descrie cel mai bine experiența dvs. din ultimele 2 săptămîni.*

- |   |   |
|---|---|
| 1. Cat de severe sunt durerile retrosternale?                           | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 2. Aveți dureri retrosternale cand stati culcat?                        | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 3. Aveți dureri retrosternale cand va ridicati?                         | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 4. Aveți dureri retrosternale dupa mese?                                | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 5. Dureri retrosternale v-au determinat sa modificati dieta?            | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 6. Durerile retrosternale va trezesc din somn?                          | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 7. Aveți dificultati la deglutitie?                                     | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 8. Aveți dureri la deglutitie?  | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 9. Administrarea de medicamente va afecteaza viata de zi cu zi?         | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 10. Cat de severe sunt regurgitatiile?                                  | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 11. Aveți regurgitatii cand stati culcat?                               | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 12. Aveți regurgitatii cand va ridicati?                                | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 13. Aveți regurgitatii dupa mese?                                       | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 14. Regurgitatiile v-au determinat sa modificati dieta?                 | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 15. Regurgitatiile va trezesc din somn?                                 | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| 16. Gradul de satisfactie cu privire la starea de sanatate din prezent? |   |

 Satisfacut Neutru Nesatisfacut\_\_\_\_\_  
Data\_\_\_\_\_  
Semnătura

## Brevete de invenție aferente temei de cercetare:



**REPUBLICA MOLDOVA**  
**Agencia de Stat pentru**  
**Proprietatea Intelectuală**

**BREVET**  
**DE INVENȚIE**  
**DE SCURTĂ DURATĂ**

**Nr. 1034**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul: Metodă de tratament al herniei hiatale gigante**

**Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**

**Data depozit: 2015.12.10**

**Durata brevetului: 6 ani**

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată

**Director General**



**COPIE**

CHIȘINĂU



**Brevete de invenție aferente temei de cercetare:**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**BREVET**  
DE INVENȚIE  
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1082**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Metodă de tratament al incompetenței sfincterului  
esofagian inferior**

Titular: **IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN  
REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2016.03.22  
Durata brevetului : **6 ani**

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte  
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

**COPIE**

CHIȘINĂU


**CertIFICATE de inovare aferente temei de cercetare:**



**Certificate de inovare aferente temei de cercetare:**



Acte de implementare a inovațiilor aferente temei de cercetare:



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA**  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN**

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29  
Tel.: +373 22 72-86-83; 40-36-06; 40-33-53; Fax: +373 22 72-90-33; e-mail: scsr@mednet.md  
http://www.scsr.md

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN**  
MD-2025, str. N. TESTEMIȚANU,  
str. N. Testemițanu, 29


“Aprob”  
Director IMSP Spitalul Clinic Republican  
Anatol Ciubotaru

**ACT DE IMPLEMENTARE**

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Metoda de crurorafie combinată (anteroară și posterioară) laparoscopică în hernia hiatală”.
2. **De cine a fost propusă:** Ungureanu Sergiu, Gladun Nicolae, Șipitco Natalia, Lepadatu Cornel, Fosa Doina; Catedra de chirurgie nr.4, USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Chirurgie Generală.
4. **Anul implementării:** 2015.
5. **Numărul investigațiilor:** >100 de pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul chirurgical laparoscopic antreflux al pacienților cu BRGE, hernie hiatală, Esofag Barrett.
7. **Eficiența implementării:** Crurorafia combinată reduce la minim riscul angulării esofagului în 1/3 distală, cu menținerea axului său anatomic și astfel facilitează pasajul alimentar, scade riscul complicațiilor postoperatorii, iar rezultatele postoperatorii la distanță sunt mai bune.
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală pentru îmbunătățirea tehnicii chirurgicale în tratamentul herniei hiatale pentru restabilirea rațională și crearea unor condiții optime de funcționare a structurilor anatomice la nivelul joncțiunii esogastrice.

Responsabil pentru implementare:  
Șef secție chirurgie generală

*S. Cuceinic*  
S. Cuceinic



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA**  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN**

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29  
Tel.: +373 22 72-86-83; 40-36-06; 40-33-53; Fax: +373 22 72-90-33; e-mail: scsr@mednet.md  
http://www.scsr.md

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN**  
MD-2025, str. N. TESTEMIȚANU,  
str. N. Testemițanu, 29

“Aprob”  
Director IMSP Spitalul Clinic Republican  
Anatol Ciubotaru

**ACT DE IMPLEMENTARE**

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „Metoda de crurorafie combinată (anteroară și posterioară) laparoscopică în hernia hiatală”.
2. **De cine a fost propusă:** Ungureanu Sergiu, Gladun Nicolae, Șipitco Natalia, Lepadatu Cornel, Fosa Doina; Catedra de chirurgie nr.4, USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP „Spitalul Clinic Republican”, secția Chirurgie Generală.
4. **Anul implementării:** 2015.
5. **Numărul investigațiilor:** >100 de pacienți.
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată în tratamentul chirurgical laparoscopic antreflux al pacienților cu BRGE, hernie hiatală, Esofag Barrett.
7. **Eficiența implementării:** Crurorafia combinată reduce la minim riscul angulării esofagului în 1/3 distală, cu menținerea axului său anatomic și astfel facilitează pasajul alimentar, scade riscul complicațiilor postoperatorii, iar rezultatele postoperatorii la distanță sunt mai bune.
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală pentru îmbunătățirea tehnicii chirurgicale în tratamentul herniei hiatale pentru restabilirea rațională și crearea unor condiții optime de funcționare a structurilor anatomice la nivelul joncțiunii esogastrice.

Responsabil pentru implementare:  
Șef secție chirurgie generală

*S. Cuceinic*  
S. Cuceinic

**Diplome și mențiuni ale candidatului:**



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI, CULTURII  
ȘI CERCETĂRII  
AL REPUBLICII MOLDOVA

# DIPLOMĂ

SE DECERNEAZĂ

*Dnei Fosa Doina*

**PENTRU REALIZĂRI ȘI PERFORMANȚE DEOSEBITE  
ÎN DOMENIUL TEHNICO - ȘTIINȚIFIC**

**MONICA BABUC**  
MINISTRU

PREMIUL NAȚIONAL PENTRU TINERET 2017

Diplome și mențiuni ale candidatului:



## Diplome și mențiuni ale candidatului:



## Diplome și mențiuni ale candidatului:





Diplome și mențiuni ale candidatului:



## Diplome și mențiuni ale candidatului:



**Diplome și mențiuni ale candidatului:**



Diplome și mențiuni ale candidatului:



"GHEORGHE ASACHI"  
TECHNICAL UNIVERSITY, IASI  
IASI, ROMANIA



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,  
IASI, ROMANIA



CITY HALL OF IASI

# Diploma

## GOLD MEDAL

### INVENTICA 2017

Offered to Mr / Ms

**Ungureanu Sergiu, Fosa Doina, Gladun Nicolae,  
Șipitco Natalia, Lepadatu Corneliu**

„Nicolae Testemitanu” State University of Medicine  
and Pharmacy of the Republic of Moldova

**Method for treating lower esophageal  
sphincter incompetence**

in recognition of high scientific contribution  
and loyalty to the XXI-th International Salon of Research,  
Innovation and Technological Transfer

## INVENTICA 2017

Iasi, Romania,  
June 28 - June 30, 2017.

GENERAL MANAGER  
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS  
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD




---

Ediția a XV-a

**AGEPI**

ASOCIATIA ROMANA  
PENTRU PROMOVAREA  
INTELIGENTIAI MOLDOVA  
A ȘTIINȚELOR ȘI TEHNOLOGIILOR

Expoziția Internațională Specializată  
„**INFOINVENT**”

# DIPLOMĂ

## MEDALIA DE AUR

se acordă

**UNGUREANUL SERGIU, FOȘA DOINA, GLADUN NICOLAE, ȘIPITCO NATALIA,  
LEPADATU CORNELIU**

pentru

**METODĂ DE TRATAMENT AL INCOMPETENȚEI SFINCTERULUI  
ESOFAGIAN INFERIOR**

PREȘEDINTELE  
COMITETULUI ORGANIZATORIC

PREȘEDINTELE  
JURIULUI INTERNAȚIONAL

15-18 noiembrie 2017,  
Chișinău, Republica Moldova



15-18 noiembrie 2017,  
Chișinău, Republica Moldova

Diplome și mențiuni ale candidatului:

**C10**  
Managementul în complicațiile  
chirurgiei esofagului și ale  
juncțiunii eso-gastrice

**CNC 2018**  
Congresul Național de Chirurgie  
Sinaia 6-9 Iunie 2018 a XXIX-a ediție

ORGANIZATOR:  
Societatea Română de Chirurgie

**CERTIFICAT DE  
ABSOLVIRE**

SERIA C10-CNC, NR. 8 DIN 6 Iunie 2018

Dr. **DOINA FOSA** din CHISINAU a absolvit cursul

**MANAGEMENTUL ÎN COMPLICAȚIILE CHIRURGIEI  
ESOFAGULUI ȘI ALE JONCȚIUNII ESO-GASTRICE**

care a avut loc la Sinaia, în data de 6 iunie 2018, promovând evaluarea  
finală organizată.

Cursul a fost creditat de CEMR cu 3 Credite EMC.

Șef Lucr. Dr. **Rodica Birliă**  
Coordonator curs

Șef Lucr. Dr. **Dragoș Prețescu**  
Coordonator curs

**3  
EMC**

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CHIRURGIE

**C2**  
ASUPRA UNOR CONCEPTE DE BAZĂ ÎN ANALIZA  
STATISTICĂ A DATELOR  
MEDICALE DIN CHIRURGIE

ASOCIETAȚIA ROMÂNĂ DE  
CHIRURGIE  
**8-11  
MAI 2019  
CRAIOVA**

DI./D-na Dr. **DOINA FOSA** din CHISINAU  
a absolvit cursul

**ASUPRA UNOR CONCEPTE DE  
BĂZA ÎN ANALIZA STATISTICĂ A  
DATELOR MEDICALE DIN  
CHIRURGIE**

care a avut loc la Craiova, în data de 8 mai 2019,  
promovând evaluarea finală.

CER recardă pentru promovarea acestui curs un număr de 3 credite EMC  
(adresa nr. 4076/17.04.2019).

Prof. Dr. **Silviu Constantinou**  
Coordonator program

SERIA D1-C2, NR. 5 DIN 8 MAI 2019

**3  
EMC**

Cursul  
"Asupra unor concepte de bază în  
analiza statistică a datelor medicale  
din chirurgie" a fost creditat de  
Colegiul Medicilor din România,  
conform adresei  
nr. 4076/17.04.2019 cu

[www.enchirurgie.ro](http://www.enchirurgie.ro)

## Diplome și mențiuni ale candidatului:

**CNC** 2017  
CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE CHIRURGIE  
4-7 OCTOMBRIE IAȘI

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CHIRURGIE

# CERTIFICAT DE ABSOLVIRE

SERIA C6-CNC, NR. 5 DIN 4 OCTOMBRIE 2017

D-na/Dl. Dr. **DOINA FOSA** din **CHISINAU** a absolvit cursul  
**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ENDOSCOPIC AL FORMAȚIUNILOR TUMORALE GASTRODUODENALE**  
care a avut loc la Iași, în data de 4 octombrie 2017, promovând evaluarea finală organizată.

*Prof. Dr. Marcel Tanțău*  
Coordonator curs

Cursul a fost creditat de către Colegiul Medicilor din România cu **3 EMC** conform adresei nr. 7708/25.09.2017.

**CNC** 2017  
CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE CHIRURGIE  
4-7 OCTOMBRIE IAȘI

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CHIRURGIE

# CERTIFICAT DE ABSOLVIRE

SERIA C3-CNC, NR. 22 DIN 4 OCTOMBRIE 2017

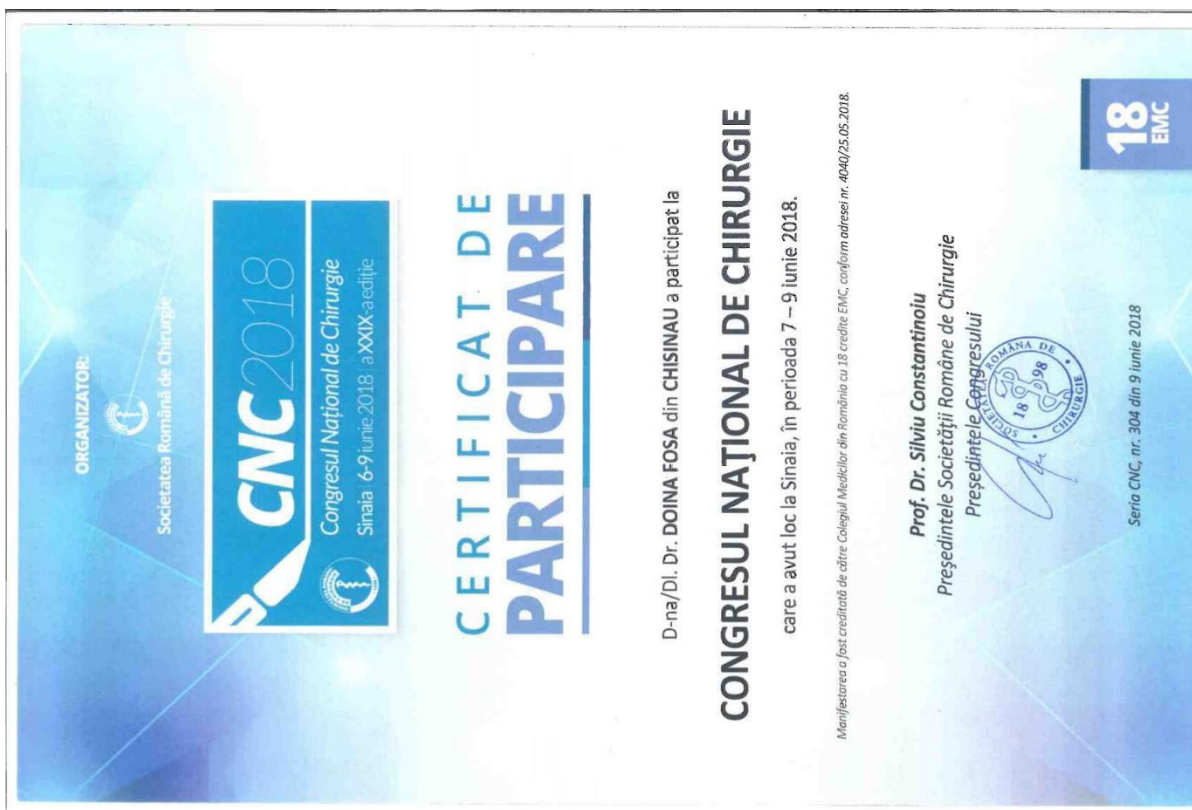
D-na/Dl. Dr. **DOINA FOSA** din **CHISINAU** a absolvit cursul  
**“TEHNOLOGII ȘI TEHNICI MODERNE DE DIAGNOSTICARE ȘI TRATAMENT ÎN CHIRURGIA HEPATO-BILIARĂ”**  
care a avut loc la Iași, în data de 4 octombrie 2017, promovând evaluarea finală organizată.

*Prof. Dr. Cristian Lupașcu*  
Coordonator curs

*Prof. Dr. Irinel Popescu*  
Coordonator curs

Cursul a fost creditat de către Colegiul Medicilor din România cu **3 EMC** conform adresei nr. 7708/25.09.2017.

Diplome și mențiuni ale candidatului:



## Diplome și mențiuni ale candidatului:

  
 Ministerul Sănătății,  
 Muncii și Protecției Sociale  
 al Republicii Moldova

  
 Universitatea de Stat  
 de Medicină și Farmacie  
 „Nicolae Testemițanu”



# CERTIFICAT

## DE PARTICIPARE

Seria MCH Codul XIX Nr. 515 (20 credite EMC)  
 ordinul MSMPS Nr. 398-d din 03.12.2019

## Dr. Fosa Doina

1st Master Class Uniportal VATS in Moldova  
 by **Diego Gonzalez Rivas**  
 Chișinău 09-10 decembrie 2019  
 Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

 Dr. Diego Gonzalez Rivas Thoracic Surgeon, MD	 Prof. Dr. Anatol Ciobotaru Director ISMP SCR „T. Moșneaga”	 Prof. Dr. Sergiu Ungureanu Șef catedră chirurgie №4, USMF „N. Testemițanu”
--	---	--

  
**CNC** 2017  
 CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE CHIRURGIE  
 4-7 OCTOMBRIE IASI

  
 SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CHIRURGIE

# CERTIFICAT

## DE PARTICIPARE

SERIA CNC, NR. 288 DIN 7 OCTOMBRIE 2017

D-na/Dl. Dr. **DOINA FOSA** din **CHISINAU**  
 a participat la **CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE CHIRURGIE**  
 care a avut loc la Iași, în perioada 5-7 octombrie 2017.

**Prof. Dr. Silviu Constantinoiu**  
 Președintele Societății Române de Chirurgie  
 Președintele Conferinței


Manifestarea a fost creditată de către Colegiul Medicilor din România cu **18EMC** conform adresei nr. 7708/25.09.2017.



Diplome și mențiuni ale candidatului:



Diplome și mențiuni ale candidatului:



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CHIRURGIE

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA I.AȘI

Clinica Chirurgie "I. Tanăsescu - Vl. Bojuveanu"  
Academia de Științe Medicale

Asociația Română de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică și Transplant Hepatic (ARCBPTH)  
Societatea Română de Chirurgie de Urgență și Traumatologie (SRCT)

Colegiul Medicilor din România  
Fundajia "Eptropia Spitalului S.I. Spiridon"

**Reuniunea Națională de Chirurgie**  
cu participare internațională  
6 - 8 octombrie 2016 - Hotel Ramada Iași

**CERTIFICAT DE PARTICIPARE**

DI./D-na dr. **Doina Fosa** din Chisinau  
a participat la

**REUNIUNEA NAȚIONALĂ DE CHIRURGIE CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ**  
ce a avut loc la Iași, în perioada 6 – 8 octombrie 2016.

  
**Prof. Dr. Ștefan Georgescu**  
Președintele conferinței

  
**Prof. Dr. Șilviu Constantinou**  
Președintele SRC

Manifestarea a fost creditată de Colegiul Medicilor din România, cu 18 credite EMC conform adresei de creditare nr. 3303 din 1.02.2016.

---



SOCIETATEA ROMÂNĂ DE CHIRURGIE

CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE CHIRURGIE  
**8-11 MAI 2019 CRAIOVA**

**CERTIFICAT DE PARTICIPARE**

D-na/Dl. Dr. **DOINA FOSA** din CHISINAU  
a participat la

**CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE CHIRURGIE**  
care a avut loc la Craiova, în perioada 8 – 11 mai 2019.

CVR acordată pentru această Conferință un număr de 18 credite EMC (adresa nr. 4077/17.04.2019)

  
**Coordonator program**  
**Prof. Dr. Șilviu Constantinou**  
Președintele Societății Române de Chirurgie  
Președintele Conferinței

  
**Seria DJ-CNC, nr. 239 din 11 mai 2019**

"Conferința Națională de Chirurgie" a fost creditată de Colegiul Medicilor din România, conform adresei nr. 4077/17.04.2019 cu

18 EMC

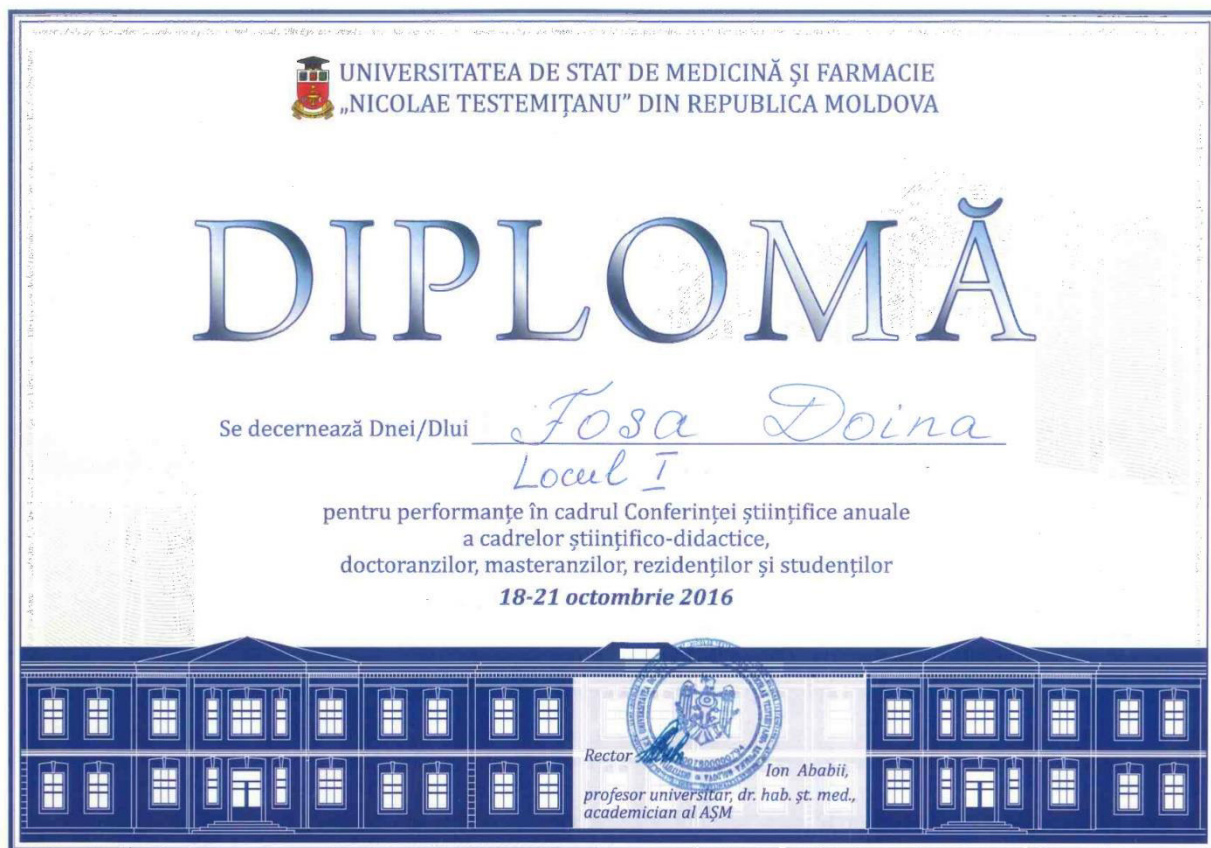
www.enchirurgie.ro

## Diplome și mențiuni ale candidatului:

 Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova	 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”	 ASOCIAȚIA CHIRURGIILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA	 SOCIETATEA DE ENDOSCOPIE, CHIRURGIE MINIMINVAZIVĂ ȘI ULTRASONOGRAFIE „V.M. GUȚU”
<h2>CERTIFICAT DE PARTICIPARE</h2>			
Seria MCH Codul XIX Nr. <u>158</u> (25 credite EMC) conform ordinului MSMPS Nr. 990 din 09.09.2019			
se acordă Dlui/Dnei <u>Fosa Doina</u> pentru participare la:			
al XIII-lea Congres al Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al societății de endoscopie, chirurgie miniminvasivă și ultrasonografie „V. M. Guțu” din Republica Moldova			
Chișinău   18-20 septembrie 2019			
	 Prof. Dr. Gheorghe Rojnovanu Președintele Congresului	 Prof. Dr. Eugen Guțu Președintele Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova	 Dr. Eleferii Pitel Președintele Societății de endoscopie, chirurgie miniminvasivă și ultrasonografie „V.M. Guțu” din Republica Moldova, Copreședintele Congresului

 Ministerul Educației, Culturii și Cercetării al Republicii Moldova	 UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA	 AUF Agence UNIVERSITAIRE de FRANCOPHONIE
<h2>CERTIFICAT</h2>		
Se acordă <u>Fosa Doina</u> pentru participare în cadrul seminarului <b>„PROMOVAREA BUNELOR PRACTICI DE IMPLICARE A TINERILOR CERCETĂTORI ÎN ȘTIINȚĂ ȘI INOVARE” (Total: 6 ore)</b> organizat de către Ministerul Educației, Culturii și Cercetării în parteneriat cu Universitatea de Stat din Moldova și Agenția Universitară a Francofoniei (AUF)		
 Secretar de Stat, BELEI Elena		
Chișinău, 13 Decembrie 2017		

## Diplome și mențiuni ale candidatului:



## Diplome și mențiuni ale candidatului:

Institutul Național de Patologie "Victor Babes"  
 Asociația de Patologie Digestivă  
 Diviziunea Română a Academiei Internaționale de Patologie  
 Catedra de Morfopatologie a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București



2018

**Al XI-lea Curs Internațional  
 PATOLOGIA SISTEMULUI DIGESTIV  
 Diploma de participare**

Promovat: 11 credite EMC (Colegiul Medicilor Nr. 8000/03.10.2018)

*Fosa Doina*

---

**Gabriel BECHEANU**  


**Bernhard STAMM**  


[www.pathpathology.ro](http://www.pathpathology.ro)

PATH-18-000221



**CERTIFICAT DE PARTICIPARE**  
 Se acordă

DI./Dnei **FOSA DOINA**.

Pentru participarea la simpozionul  
**The Franco-Romanian Symposium in Digestive Oncology**  
 organizat la Predeal, în perioada 8-10 Noiembrie 2018  
Evenimentul a fost creditat cu 14 credite EMC, conform deciziei Nr. 8218/01.11.2018

**Al 7-lea Simpozion Franco-Român de Oncologie Digestivă**  
**Al 5-lea Forum de Oncologie Digestivă**  
**Al 3-lea Simpozion al Asociației pentru Studiul Tumorilor Neuroendocrine din România**

Mircea Manuc                      Adina Croitoru                      Thomas Aparicio

Seria BV nr. 115 /10.11.2018

Diplome și mențiuni ale candidatului:

AGEPI  
AGENȚIA DE STAT  
PENTRU  
PROTECȚIA  
INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA

**Certificat**

de participare

se acordă dnei (dlui) Fosa Doina

la seminarul de instruire (4 ore)  
„Rolul brevetării invențiilor și informajiei de brevet în societatea modernă”  
organizat de către Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

27-28 februarie 2018  
Chișinău

Liliana BOLOCAN,  
Director General

AGEPI  
AGENȚIA DE STAT  
PENTRU  
PROTECȚIA  
INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA

**Certificat**

de participare

se acordă dnei (dlui) Fosa Doina

la seminarul de instruire (4 ore)  
„Proprietatea intelectuală - instrument de valorificare a rezultatelor cercetării.  
Rolul informației de brevet în societatea modernă”  
organizat de către Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

2-3 februarie 2017  
Chișinău

Octavian APOSTOL,  
Director General

AGEPI  
AGENȚIA DE STAT  
PENTRU  
PROTECȚIA  
INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA

**Certificat**

ELIBERAT

Doina FOSA

prin care se confirmă participarea  
la Simpozionul anual de Proprietate Intelectuală  
„LECTURI AGEPI”  
(ediția XIX-a)

19-20 aprilie 2017  
Chișinău

Octavian APOSTOL,  
Director General al AGEPI

**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 gastroesofagian 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<sup>0</sup>. *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<sup>0</sup>, 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, Șipitco 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, Șipitco 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. 15din. 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.16din. 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. Tratamentul 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.** Tratamentul 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 ХИРУРГИЧЕСКИЙ 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. Conțu, 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.** Tratamentul 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, Șipitco 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., Șipitco N., Toma A., Rusu S., **Fosa D.** Tratatamentul 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., Șipitco 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.

## **Declarația privind asumarea răspunderii**

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele

Semnătura

Data



## Informații personale



Nume / Prenume **Fosa Doina**  
Adresă Str. Gheorghe Cașu 30/D, ap. 38, MD 2021  
Telefon Mob: +373682359  
Fax  
E-mail(uri) doina.fosa@usmf.md  
Naționalitate Republica Moldova  
Data nașterii 23.03.1987  
Sex Femenin

## Experiența profesională

<b>Perioada</b>	<b>01 martie 2015 - prezent</b>
Funcția sau postul ocupat	<b>Medic chirurg</b> , serviciul în blocul operator de urgență.
Numele și adresa angajatorului	IMSP Spitalul Clinic Republican, or. Chișinău, str. N.Testemițanu 29
Tipul activității sau sectorul de activitate	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Activitate chirurgicală</li></ul>
<b>Perioada</b>	<b>19.01.2019 – prezent</b>
Funcția ocupată	Lector universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea Secundariat Clinic și Rezidențiat, Catedra de chirurgie nr.4.
Numele și adresa angajatorului	USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare 165
Tipul activității sau sectorul de activitate	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Activitate didactică</li></ul>
<b>Perioada</b>	<b>01 octombrie 2015 - 2019</b>
Funcția sau postul ocupat	<b>Cercetător științific</b> , proiectul: „Electrostimularea sfîcterului esofagian inferior cu microstimulator implantat încărcabil prin transfer de energie fără fir la pacienți cu boala de reflux gastro-esofagian”.
Activități și responsabilități principale	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Consultul participanților la cercetare.</li><li>▪ Specialist în efectuarea procedurilor de diagnostic: esofagomanometrie, ph-metriei și interpretarea rezultatelor.</li><li>▪ Participarea activă la intervențiile chirurgicale de profil.</li><li>▪ Activitate științifică: achiziționarea certificatelor de inovație și invenții de profil.</li><li>▪ Participarea la seminare, conferințe științifico-practice de profil</li></ul>
Numele și adresa angajatorului	Laboratorul de Chirurgie Minimal Invazivă în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican or.Chișinău, str. N.Testemițanu 29

Tipul activității sau sectorul de activitate	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medicină, chirurgie, cercetare științifică</li> </ul>
<b>Perioada</b>	<b>01.09.2015 – 01.02.2016</b>
Funcția sau postul ocupat	Lector titular chirurgie, CNMF „Raisa Pacalo”
Activități și responsabilități principale	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elaborarea și desfășurarea proiectelor didactice conform programului de activitate CNMF „Raisa Pacalo”</li> <li>▪ Desfășurarea lecțiilor teoretice în torente.</li> <li>▪ Desfășurarea lecțiilor practice în IMSP de profil conform programului de studiu</li> <li>▪ Participarea activă în procesul de examinare semestrială a studenților</li> </ul>
Numele și adresa angajatorului	CNMF „RAISA PACALO” or. Chișinău, str. N. Testemițanu 28 tel: 022 72 58 66
Tipul activității sau sectorul de activitate	Pedagogică
<b>Perioada</b>	<b>01 septembrie 2006 – 31 decembrie 2008</b>
Funcția sau postul ocupat	Secretar principal
Activități și responsabilități principale	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coordonarea activităților în ședințele lunare ale ASR USMF „Nicolae Testemițanu”</li> <li>▪ Membru activ al departamentului Învățământ</li> <li>▪ Participarea în activitățile programelor medico-informative (Tbc, HIV-SIDA, Boli sexual-transmisibile)</li> <li>▪ Consultul (social) al studenților cu dezabilități.</li> </ul>
Numele și adresa angajatorului	Asociația Studenților și Rezidenților al USMF „Nicolae Testemițanu,, bd. Ștefan cel Mare 25, or. Chișinău, R. Moldova
Tipul activității sau sectorul de activitate	Voluntariat, Politici de Tineret
<b>Educație și formare</b>	
<b>Perioada</b>	<b>decembrie 2015 - 2019</b>
Calificarea / diploma obținută	doctorandă
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medicină, Chirurgie</li> <li>▪ Cercetare</li> </ul>
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu,, bd. Ștefan cel Mare 165, or. Chișinău, R. Moldova
<b>Perioada</b>	<b>Noiembrie 2011- iunie 2015</b>
Calificarea / diploma obținută	Rezidențiat/ medic chirurg
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medicină, chirurgie</li> <li>▪ Formarea competențelor teoretice la disciplinele de profil</li> <li>▪ Dezvoltarea și achiziționarea aptitudinilor practice în specialitatea chirurgie</li> <li>▪ Lucrul în colectiv (baza: Catedra de chirurgie nr.4 Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, IMSP Spitalul Clinic Republican)</li> <li>▪ Activitate științifico-practică în cadrul conferințelor anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”</li> </ul>
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare 25, or. Chișinău, R. Moldova
<b>Perioada</b>	<b>Decembrie 2008 – aprilie 2009</b>
Calificarea / diploma obținută	Medicină / medic generalist

Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medicină, chirurgie</li> <li>▪ Formarea competențelor teoretice și practice la disciplinele de profil</li> <li>▪ Activitate științifico-practică în cadrul conferințelor anuale a USMF „Nicolae Testemițanu„</li> </ul>
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu„, bd. Ștefan cel Mare 25, or. Chișinău, R. Moldova
<b>Perioada</b>	<b>01ianuarie 2009-01 ianuarie 2010</b>
Calificarea / diploma obținută	Program de instruire în Politici Publice/ deputat în Legislatura II,
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciclul politicilor publice</li> <li>▪ Instrucțiuni de Procedură</li> <li>▪ Procesul legislativ</li> <li>▪ Managementul proiectului</li> <li>▪ Coordonator în Comisia Drepturilor Omului și Protecției Sociale</li> <li>▪ Coordonator Proiect: „Transparency and Dialogue in Civil Society”</li> </ul>
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Parlamentul Tinerilor, Legislatura II
<b>Perioada</b>	<b>Septembrie 2002 – iunie 2005</b>
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de liceu.
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Cultură generală
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Liceul privat European „Basarabia„, în cadrul Colegiului EuroBussines, or. Chișinău, R.Moldova
<b>Aptitudini și competențe personale</b>	
Limba maternă	română
Limba străină cunoscută	rusa, franceza, engleza

#### Autoevaluare

*Nivel european (\*)*

	Înțelegere		Vorbire		Scriere
	Ascultare	Citare	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Rusă	B2	B2	B1	B1	C1
Franceză	B2	C1	B2	B2	B2
Engleză	A1	A1-	A1-	A1	A1

(\*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

#### Competențe și aptitudini organizatorice

- Punctualitate
- Luru în echipă
- Planificare
- Coordonare

#### Competențe și aptitudini PC:

Windows, Mac OS, MS Office applications: Word, Excel, Power Point.



#### Alte formări / instruirii:

- Numărul publicațiilor științifice (actualizat: 1 ianuarie 2022): **45** (1- articol in revista cu IF (4,54), 3 - Scopus, 9 articole în reviste naționale categoria B, 2 articole – categoria C)
- Participări la: congrese internaționale: 27; congrese naționale: 7; participări active: 26, publicații: 32
- Specializări profesionale: Sankt-Petersburg, Russia; Iași, București, Predeal, Romania
- *Titlul onorific: Premiul Național Tineret*, secțiunea tehnico-științifică 2017
- *Titlul onorific: „Cel mai bun tânăr raționalizator al anului din Republica Moldova”* 2016, 2017
- **Acordate 3 Brevete de Invenție și 18 Certificate de Inovație** pentru abordări inovative în tratamentul chirurgical al bolii de reflux gastro-esofagian.
- **9 Medalii de Aur, 6 Medalii de Argint, 2 Medalii de Bronz:** Saloanele Internaționale de Inventică Specializată (2017-2020)
- **Bursa Guvernului 2018**
- **Diploma de Excelență** a Rectorului USMF „Nicolae Testemițanu” 2017, 2018
- Participare la: Salonului Internațional al Inovării și Cercetării Științifice Cadet INOVA'20, Sibiu, Romania 2020 – Membru al Juriului Internațional.
- Congresul Național de Chirurgie 2020, Sinaia, Romania (on-line), participare activă
- Congresul Aniversar ala USMF „Nicolae Testemițanu”, septembrie 2020
- **Curs de instruire profesională:** Manometria esofagiană. I Institut de Medicină I.Pavlov, *Sankt-Petersburg, Russia*, 16-29 aprilie 2019.
- **Curs de instruire.** Al 11-lea Curs International de Patologie a Sistemului Digestiv. *Romania, București, Athénée Palace Hilton*. 2 -3 noiembrie
- Participare la Le 7eme Symposium Franco-Roumain d'Oncologie Digestive. Oncodigest 2018, Romania, Predeal, Hotel Orizont 8 -9 noiembrie
- Participare la Salonul: IFIA Best International Invention Medal în cadrul expoziției de inventică: 3<sup>rd</sup> Istanbul Inventions Fair ISIF 2018.
- Participare la: **MOLDMEDIZIN&MOLDDENT 2018, 2019 Chisinau, Moldova, 12-14 septembrie.**
- **Participare la Le 3eme Symposium de l'Assotiation pour l'Etude des Tumeurs Neuroendocrines de Roumanie** Romania, Predeal 9 noiembrie
- **Participare la Le 5eme Forum d'Oncologie Digestive** 10 noiembrie
- Participare la: Congresului Național de Chirurgie 2018 Sinaia, Romania ediția XIX.
- **Work-shop** Congresul Național de Chirurgie cu participare Internațională XXIX ediție,, cursul „Managementul în complicațiile chirurgiei esofagului și ale joncțiunii eso-gastrice 7 - 9 iunie
- Participare la: Salonului Internațional al Inovării și Cercetării Științifice Cadet INOVA'18, Sibiu, Romania 2018 – 1 medalie de Aur pentru invenții în Medicină
- Participare la: European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT, Iași 2018 – 1 medalie de Aur pentru invenții în Medicină
- **Seminar de Instruire** „ Rolul brevetării invențiilor și informației de brevet în societatea modernă” 27-28 februarie 2018, Chișinău
- Participare la: European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT, Iași 2017 – 1 medalie de Aur pentru invenții în Medicină
- Participare la: Salonul Internațional al Cercetării Inovării și Inventicii ProInvent, Cluj-Napoca, 2017 – 2 medalii de Aur și 6 diplome de Excelență pentru Invenții în Medicină
- **Workshop** de Chirurgie Robotică, *Iași 2017*
- Participare la: Conferința Națională cu participare Internațională: „Abordul multi-disciplinar în prevenția și managementul obezității”, Iași 2017
- Participări în cadrul Lecturilor de Iarnă de profil, USMF „N. Testemițanu” 2016,2017

- Participare activă în cadrul Conferinței științifico-practice: „Abordarea multidisciplinară a piciorului diabetic”, 2017
- Participare la: 6 Международной Научно-Практической Конференции «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ» or. Vaku, 2017
- Participare la: VIII в ежегодной научно-практической конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО, or.Moscova, 2017
- Participare activă: XIII Ediție Lecturi AGEPI, or.Chișinău 2017
- Participare activă: Reuniunea Națională de Chirurgie cu participare Internațională, Iași 2016
- Participare la: Conferința Științifico-Practică cu participare Internațională consacrată Zilei Mondiale a Diabetului, Chișinău 2016
- Participare activă în cadrul Conferinței Științifice: „Nicolae Anestiade – nume etern al chirurgiei basarabene”, 2016
- Participarea la forurile naționale de profil: Congresul Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi,, 2014, 2015,2016
- Participarea la Expoziția Specializată „Noaptea Cercetătorilor Europeni,, or. Chișinău, proiectul: „Electrostimularea sfincterului esofagian inferior cu dispozitiv implantabil,, 2015, 2016
- Participarea la ședințele lunare ale Societății Chirurgilor din Republica Moldova (2011-prezent)
- Participarea la Conferințele Științifico-Practice Anuale a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor și studenților USMF „nicolae Testemițanu” (2008, 2009, 2013, 2014, 2016) – 2 – diplomă gr.I; 2 –diplomă gr.II; 1 – diplomă gr.III
- Senatul Studentesc Colegiul EuroBussines (2004-2005) – Președintele Senatului
- Uniunea Studenților și Tineretului din Republica Moldova, departamentul social (2003-2006) – membru activ
- Asociația Studenților și Rezidenților a USMF „Nicolae Testemițanu”, departamentul învățământ (2005-2009) –membru activ
- Asociația Studenților cu Dezabilități (2004-2006) – voluntariat
- Modelling (2006-2008) – concursuri naționale și internaționale: „Miss Moldova 2007,,; „ Miss University 2008,,; „Miss Peace 2008,, etc.

#### **Informații suplimentare:**

##### Persoană de referință:

- Sergiu Ungureanu, dr.hab.st.med., conf.univ. Șef Catedra de chirurgie nr.4 USMF „Nicolae Testemițanu” IMSP SCR
- Tel. mob. 079518528  
e-mail: sergiu.ungureanu@usmf.md