



DOI: 10.5281/zenodo.20384037 · UDC: 616.329-003.972-072.1-089.819

# NOUTĂȚI ÎN ABORDAREA METAPLAZIEI BARRETT: SINTEZA PROGRESSELOR CLINICE ȘI TEHNOLOGICE ÎN 2025

*UPDATES IN THE APPROACH TO BARRETT'S METAPLASIA: A SYNTHESIS OF CLINICAL AND TECHNOLOGICAL PROGRESS IN 2025*

Doina Fosa, Natalia Șipitco, Sergiu Ungureanu, Alexandru Toma

*Catedra de chirurgie nr.4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

## REZUMAT

**Introducere.** În ultimii ani cercetările potențialului diagnostic-curativ ale mucoasei esofagiene metaplaziate (gastrică/intestinală) au avansat semnificativ: endoscopia asistată de Inteligența Artificială (IA), predictivitatea semnificativă a biomarkerilor moleculari, endoablațiile combinate cu imunoterapia au ameliorat atât diagnosticul precoce, cât și stratificarea riscului/progresiei spre dezvoltarea unui adenocarcinom esofagian.

**Scopul** acestei lucrări este de a analiza, sintetiza și de a aprecia impactul celor mai recente inovații medicale în diagnosticul și tratamentul esofagului Barrett, apărute în ultimii cinci ani.

**Material și metode.** Lucrarea a fost realizată accesând bazele de date PubMed, Scopus, Embase, Cochrane și Google Scholar folosind sintaxe constând din cuvinte cheie: esofagul Barrett, adenocarcinom esofagian, diagnostic endoscopic, tratament endoscopic, ablație, chirurgie minim invazivă, inteligență artificială. S-a utilizat restricția de căutare în limba engleză și anii de apariție a publicațiilor științifice în perioada 2022-2025.

**Rezultate.** Astfel, s-a constatat că la capitolul diagnostic, esofagul Barrett are noi metode și strategii: endomicroscopia confocală, *Teste non-invasive* (Cytosponge-TFF3, care este un test minim invaziv validat pentru *screening*-ul Barrett), *Biomarkeri moleculari* (TP53, Epigenetici (VIM, NELL1, CDKN2A), microARN (miR-21, miR-215)), *Inteligența Artificială* (sistemele de IA integrate în endoscopie detectează vizual displazia, iar asociată cu biomarkeri reprezintă un instrument de predicție personalizată a riscului de neoplazie). În contextul tratamentului metaplaziei esofagiene, Ablația prin Radiofrecvență (ARF) rămâne standard-ul pentru displazia de grad avansat și esofagul Barrett necomplicat, mucozectomia endoscopică și rezecția endoscopică de mucoasă (REM) este utilizată pentru leziuni focale sau suspexții de neoplazie incipientă. Tratamentele endoscopice ablativă (radiofrecvență, crioterapie) și rezecțiile endoscopice segmentare (REM, diseția endoscopică de mucoasă (DEM)) au înlocuit în mare parte chirurgia radicală în stadiile incipiente ale acestei patologii, în timp ce chirurgia antireflux laparoscopică și abordările hibride (endoluminale-chirurgicale) își mențin rolul în managementul complex al cazurilor refractare sau recurente, dar și ca etapă de rezolvare a verigii etiopatogenetice a bolii.

**Concluzii.** Diagnosticul esofagului Barrett devine tot mai non-invaziv și molecular (testare salivară/epigenetică + IA), iar tratamentul este unul tot mai personalizat cu: stratificarea riscului, ablații ghidate de IA și metode alternative la ARF, astfel că se conturează o tranziție de la „toți pacienții egali” → la medicină de precizie în esofagul Barrett.

**Cuvinte cheie:** esofag Barrett, adenocarcinom esofagian, inteligență artificială, ablație endoscopică, medicină de precizie, biomarkeri

## SUMMARY

**Background.** In recent years, research on the diagnostic and curative potential of metaplastic esophageal mucosa (gastric/intestinal) has advanced significantly. Artificial Intelligence (AI) -assisted endoscopy, the significant predictive value of molecular biomarkers, and endoablations combined with immunotherapy have improved both early diagnosis and the stratification of the risk of progression to esophageal adenocarcinoma (EAC).

**Objective.** The objective of this paper is to analyze, synthesize, and assess the impact of the latest medical innovations in the diagnosis and treatment of Barrett's esophagus (BE) that have emerged over the last five years.

**Material and methods.** The study was conducted by accessing the PubMed, Scopus, Embase, Cochrane, and Google Scholar databases, using syntax consisting of the following keywords: Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, endoscopic diagnosis, endoscopic treatment, ablation, minimally invasive surgery, artificial intelligence. The search was restricted to English-language scientific publications, published between 2022 and 2025.

**Results.** Thus, it was found that regarding diagnosis, Barrett's esophagus features new methods and strategies: confocal endomicroscopy, non-invasive tests (Cytosponge-TFF3, which is a minimally invasive test validated for Barrett's screening), molecular biomarkers (TP53, epigenetic (VIM, NELL1, CDKN2A), microRNA (miR-21, miR-215)), and Artificial Intelligence (AI systems integrated into endoscopy visually detect dysplasia, and when associated with biomarkers, represent a personalized prediction tool for neoplasia risk). In the context of treating esophageal metaplasia, Radiofrequency Ablation (RFA) remains the standard for high-grade dysplasia (HGD) and uncomplicated Barrett's esophagus, while endoscopic mucosectomy and endoscopic mucosal resection (EMR) are used for focal lesions or suspected early neoplasia. Ablative endoscopic treatments (radiofrequency, cryotherapy) and segmental endoscopic resections (EMR, endoscopic submucosal dissection (ESD)) have largely replaced radical surgery in the early stages of this pathology. Meanwhile, laparoscopic antireflux surgery and hybrid approaches (endoluminal-surgical) maintain their role in the complex management of refractory or recurrent cases, as well as serving as a step in resolving the etiopathogenetic link of the disease.

**Conclusions.** The diagnosis of Barrett's esophagus is becoming increasingly non-invasive and molecular (salivary/epigenetic testing + AI), and treatment is becoming more personalized through risk stratification, AI-guided ablations, and alternative methods to RFA. Thus, a transition is emerging from a universal approach to precision medicine in Barrett's esophagus.

**Keywords:** Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, artificial intelligence, endoscopic ablation, precision medicine, biomarkers

## Introducere

Esofagul Barrett, descris pentru prima dată în anul 1950, actualmente este recunoscut ca principala leziune premalignă asociată adenocarcinomului esofagian. Prevalența globală, conform statisticilor de specialitate, este estimată între 1-2% în populația generală și până la 10-15% în rândul pacienților cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE) cronică [1]. Deși riscul absolut de transformare malignă este relativ scăzut (0,1-0,3% anual) comparativ cu riscul dezvoltat de pacienții care asociază dezvoltarea unei displazii pe o mucoasă esofagiană metaplaziată (în acest caz, apare un risc anual de dezvoltare a neoplaziei >6 ori [2]), consecințele adenocarcinom esofagian (ACE), adesea diagnosticate tardiv, justifică o abordare proactivă de screening, supraveghere și tratament. Din perspectivă histologică, conform ghidurilor internaționale de specialitate, esofagul Barrett (EB) rămâne a fi definit de prezența epiteliului columnar intestinalizat, cu celule caliciforme, +1cm deasupra joncțiunii esogastrice. Factorii implicați în apariția și progresia acestei metaplazii includ: refluxul cronic gastro-esofagian (RGE) acid și mixt, inflamația persistentă pe acest fondal, predispoziția genetică, precum și stresul oxidativ [3]. În ultimele două decenii, managementul EB s-a schimbat semnificativ: chirurgia radicală a fost treptat înlocuită de terapii endoscopice și endoluminale minim invazive, iar în ultimii 5 ani – algoritmi diagnostici s-au rafinat prin introducerea tehnologiilor optice avansate (microscopie și colorant asociat), dar și a markerilor moleculari. În același timp, chirurgia își păstrează importanța, atât în controlul refluxului, precum și în tratamentul complicațiilor sau al displaziei extinse, avansate, și pentru care terapiile endoscopice reprezintă metode fără potențial curativ radical. Apariția procedurilor hibride, care combină tehnicile endoscopice cu abordul laparoscopic/toroscopic, a extins arsenalul opțiunilor terapeutice, oferind rezultate comparabile cu rezecțiile radicale, dar cu morbiditate redusă. În 2022, Colegiul American de Gastroenterologie (ACG) și, ulterior, Societatea Europeană de Gastroenterologie Endoscopică (ESGE) în 2023, au publicat noi protocoale clinice pentru diagnosticarea

și gestionarea esofagului Barrett [3, 4]. Modificările importante de la iterația anterioară a acestor ghiduri includ o extindere a modalităților de *screening* acceptabile pentru EB pentru a include metode non-endoscopice, intervalele individualizate pentru supravegherea EB cu segment scurt și criteriile de volum rezecțional pentru EB pentru centrele de terapie endoscopică. Unanim se recomandă terapia de eradicare endoscopică prin rezecție de mucoasă esofagiană pentru pacienții cu EB și displazia de grad avansat (DGA) și pentru cei cu EB și displazie de grad minor (DGM), iar zonele restante postmucosectomie se recomandă a fi înlăturate prin ablație. Pe baza gradului inițial de displazie, după ablația cu succes, se propun intervale de supraveghere structurate pentru pacienții cu EB displazic. ESGE recomandă rezecția endoscopică ca tratament curativ pentru cancerul Barrett T1 cu un grad histologic de diferențiere bun/moderat și fără semne de invazie limfovaculară. Conform aceleiași surse, neoplaziile de tip T1b pot fi rezecate endoscopic cu condiția evaluării diagnostice preoperatorii prin Ecoendoscopie (EUS) sau Tomografie Computerizată cu emisie de pozitroni (PET-CT) în vederea aprecierii invaziei limfoganglionare. Pentru celelalte cazuri de neoplazie se recomandă individualizarea tratamentului prin discuții multidisciplinare. Prima evaluare a tratamentului endoluminal trebuie să fie efectuată într-un centru de expertiză. Nu au fost făcute recomandări privind chimioprevenția sau utilizarea biomarkerilor în practica de rutină din cauza datelor și analizelor insuficiente [3]. Tot aceleași surse indică că niciun studiu clinic randomizat controlat nu a confirmat că *screening*-ul pacienților cu EB reduce mortalitatea cauzată de ACE; doar *screening*-ul, supravegherea endoscopică și terapia de eradicare endoscopică scad incidența adenocarcinomului esofagian și îmbunătățesc detectarea precoce. ACG recomandă acum *screening*-ul pentru esofagul Barrett la persoanele cu simptome cronice de BRGE care prezintă cel puțin 3 factori de risc suplimentari, inclusiv sexul masculin, vârsta peste 50 de ani, rasa albă, fumatul anterior sau prezent, obezitatea centrală sau antecedentele de EB sau ACE la o rudă de gradul întâi [5-7].

### Etiopatogenie și fiziopatologie

Esofagul Barrett reprezintă rezultatul final al unei cascade inflamatorii cronice determinate de RGE persistent. Refluxul repetat de acid gastric și bilă asupra epiteliului esofagian scuamos, din porțiunea sa distală, generează leziuni epiteliale, inflamație (esofagite) și reparație anormală, proces cunoscut drept metaplazie columnară adaptativă. În timp, epiteliul scuamos este înlocuit de un epiteliu columnar intestinalizat, conținând celule caliciforme (*goblet*) – o transformare considerată un mecanism de protecție față de acid, dar care crește riscul de malignizare odată cu apariția displaziilor celulare la acest nivel. La nivel molecular, apar modificări epigenetice și genetice progresive: hipermetilarea genelor supresoare tumorale (p16, p53), amplificarea genelor proliferative (factorilor de creștere tumorală: EGFR, HER2), instabilitate genomică și dereglarea căilor de semnalizare *Notch* și *Hedgehog*. Inflamația cronică indusă de refluxul biliar stimulează producerea de citokine proinflamatorii (IL-6, TNF- $\alpha$ ) și de stres oxidativ, favorizând procesele de proliferare celulară, precum și de inhibare a apoptozei. La o parte din acești pacienți, metaplazia progresează foarte rapid la DGM, apoi la DGA și, în final, la ACE. Procesul este neuniform și multifocal, ceea ce justifică importanța supravegherii endoscopice riguroase [1, 3]. Rolul refluxului biliar în patogeneză a fost recent reevaluat, studiile experimentale arătând că acizii biliari pot induce metaplazie prin activarea receptorilor nucleari de tip: FXR (receptorul X al farnesoidului) și a căii NF- $\kappa$ B, independent de aciditatea conținutului gastric. În plus, disbioza microbiomului esofagian, caracterizată prin scăderea speciilor de *Streptococcus* și creșterea *Prevotella* și *Veillonella*, are un potențial proinflamator și cancerigen puternic [8].

### Material și metode

Prezenta lucrare este un studiu de tip sinteză narativă (review). Căutarea bibliografică a fost realizată accesând bazele de date medicale internaționale PubMed, Scopus, Embase, Cochrane și Google Scholar. Pentru identificarea surselor relevante s-au utilizat sintaxe de căutare bazate pe următoarele cuvinte-cheie: esofagul Barrett, adenocarcinom esofagian, diagnostic endoscopic, tratament endoscopic, ablație, chirurgie minim invazivă, inteligență artificială. Au fost aplicate filtre de restricție pentru articolele publicate în limba engleză, apărute în ultimii cinci ani (perioada 2022–2025), cu un accent pe ghidurile clinice actualizate, trialuri randomizate și meta-analize.

### Rezultate

#### Noutăți în diagnosticul esofagului Barrett

##### 1. Endoscopia de înaltă rezoluție și tehnologiile optice avansate

Progresul tehnologic al endoscopiei a revoluționat diagnosticul EB. Endoscopia de înaltă rezoluție (HD-WLE) permite o vizualizare detaliată a mucoasei, însă acuratețea crește semnificativ prin utilizarea tehnicilor de *image-*

*enhanced endoscopy* (IEE) [1], precum:

- *Narrow Band Imaging* (NBI) – metodă care utilizează filtre optice pentru evidențierea pattern-ului vascular, precum și a arhitecturii mucosale, crescând sensibilitatea pentru diagnosticul displaziei la peste 90%.

- *Blue Light Imaging* (BLI) și *Linked Color Imaging* (LCI) – tehnologii Fujifilm care îmbunătățesc contrastul cromatic și facilitează detecția zonelor suspecte pentru metaplazie sau displazie.

- Endoscopia cu capsulă esofagiană (ECE) este un tip de endoscopie cu capsulă video (VCE) și poate fi utilizată ca tehnică de imagistică fără fir sau cu dispozitiv de fixare, fiind neinvazivă și fără necesitatea sedării pacientului [9]. Într-un studiu comparativ cu endoscopia digestivă simplă, ECE a fost bine tolerată și sigură [10]. Cu toate acestea, dacă nu este fixată, o limitare semnificativă a acestei capsule o reprezintă timpul de tranzit prin esofag, care este rapid, iar aceasta reduce capacitatea capsulei de a capta complet imaginile din esofag [11]. O meta-analiză a nouă studii care au cuprins 618 pacienți a relevat o sensibilitate și o specificitate combinate de 77%, respectiv 86%, ceea ce este relativ scăzut și parțial atribuit timpului de tranzit rapid [12].

- Endocitoscopia – permite evaluarea celulară directă, cu acuratețe diagnostică comparabilă chiar și cu histologia convențională.

- Endomicroscopia confocală (CLE) și Tomografia cu Coerență Optică (TCO) – oferă imagini microstructurale în timp real, care pot fi echivalente unei biopsii virtuale.

- Endomicroscopia cu capsulă atașată (ECA), aceasta a fost adaptată pentru a efectua tehnicile de endomicroscopie, cum ar fi endomicroscopia confocală cu laser (ECL) și tomografia cu coerență optică (TCO), permițând vizualizarea țesutului în profunzime (până la stratul submucosal) la nivel celular [13]. Operatorul poate ghida capsula, iar, ulterior, o poate retrage pentru a fi reutilizată. Pentru interpretarea imaginilor sunt utilizate marcajele de pe capsulă. Tehnica oferă imagini de înaltă rezoluție fără a necesita sedarea pacientului. Într-un studiu de fezabilitate multicentric cu o populație de 147 de pacienți cu EB, 79% au înghițit cu succes capsula [14], iar în 95,5% din imaginile achiziționate a fost vizibilă mucoasa esofagiană, cu o corelație puternică ( $r = 0,77-0,79$ ) cu imaginile obținute la endoscopia digestivă superioară (EDS) consecutivă. Mai mult, ECA pare a fi favorabilă în rândul pacienților, deoarece 18 din 29 de subiecți (62%) au declarat că ar prefera ECA în locul EDS într-un singur centru, destinat studiului de fezabilitate pentru tratament [15, 16]. Un dezavantaj al screening-ului ECA este lipsa confirmării patologice. Deși dovezile pentru ECA sunt încă în stadiu incipient, odată cu încorporarea tehnologiilor de imagistică optică, aceasta ar putea fi un instrument promițător pentru screening-ul EB.

- Endomicroscopia laser volumetrică (ELV) este un sistem de tomografie prin coerență optică (TCO) de a doua generație care utilizează lumina în infraroșu pentru a capta imagini de înaltă rezoluție ale peretelui esofagian [13], permițând vizualizarea structurilor în mod detaliat, la nivel micrometric. Un balon centrează sonda optică, care apoi este

introdusă printr-un endoscop standard, în timp ce sistemul ELV emite lumina infraroșie pentru a vizualiza țesutul până la o adâncime de 3 mm [15]. O revizuire sistematică și o meta-analiză privind acuratețea diagnostică a ELV în diagnosticarea DGA și a carcinomului intramucosal au relevat o sensibilitate și o specificitate combinate de 89% și 91% [14], optimizând astfel supravegherea și detectarea precoce a cancerului în EB. Cu toate acestea, toate cele 14 articole incluse în meta-analiză se concentrează pe supravegherea EB în loc de *screening*. Deși dispozitivul actual este mai puțin potrivit pentru *screening*, deoarece necesită un endoscop pentru a trece prin sondă, un sistem ELV conectat ar putea depăși această limitare în viitor. Cu toate acestea, nicio publicație nu abordează în prezent utilizarea sa în *screening*.

Conform ghidurilor ESGE (2023) și ACG (2022) oricare ar fi forma de evaluare endoscopică a pacientului cu EB, în timpul procedurii, timpul de inspecție trebuie să fie minimum 1 minut per cm de lungime Barrett, cu fotodocumentarea imaginilor pentru fiecare cm de metaplazie + a joncțiunii esogastrice. Pentru uniformizarea raportării endoscopice,

oricare leziune vizibilă la acest nivel se va caracteriza conform clasificărilor Praga și Paris. Biopsiile randomizate după protocolul Seattle rămân a fi un standard, însă în centrele avansate, supraspecializate, acestea pot fi înlocuite de „biopsii țintite” (*target biopsii*) ghidate optic.

Conform ultimilor actualizări, EDS rămâne standardul acceptat unanim în supravegherea pacienților cu EB [3, 4]. Frecvența reexaminărilor endoscopice (Tabelul 1) este dependentă de prezența/asocierea unui anumit tip de displazie (în practică este utilizată clasificarea Vienna). Pentru pacienții cu esofag neregulat în linie Z/căptușit cu metaplazie columnară < 1 cm, nu se recomandă biopsii de rutină sau supraveghere endoscopică. De asemenea, dacă un pacient a împlinit vârsta de 75 de ani la momentul ultimei endoscopii de supraveghere și/sau speranța de viață a pacientului este mai mică de 5 ani, se poate lua în considerare întreruperea endoscoپیilor de supraveghere ulterioare. Pentru o apreciere predictivă a EB, au fost validate criteriile PREDICT [16], dar și sistemul propus de grupul de lucru BING [17].

**Tabelul 1.** *Supravegherea pacienților cu esofag Barrett*

Tipul metaplaziei	Recomandări
EB nondisplazic	Dacă lungimea < 3 cm fără MI/displazie → se repetă FEGDS, dacă FEGDS este negativă → pacientul se exclude din grupul de supraveghere. Dacă FEGDS atestă MI → supraveghere la 3-5 ani. Dacă lungimea ≥ 3 cm → supraveghere la 2-3 ani. Dacă ≥ 10 cm se examinează într-un centru specializat.
EB indefinit pentru displazie	Se repetă FEGDS după terapia cu IPP timp de 3-6 luni. Dacă la FEGDS repetată metaplazia este IND, atunci supravegherea continuă timp de 12 luni.
EB cu displazia de grad scăzut	Se repetă FEGDS la 6 luni pentru confirmarea diagnosticului histopatologic. La confirmare: tratament endoluminal sau supraveghere fiecare 1 an.
EB cu displazie de grad înalt	Tratament endoluminal – dacă abnormalitățile nu depășesc 500 μm și nu este invazie limfoganglionară. Ulterior dacă biopsia este nondisplazică atunci se repetă FEGDS peste 3, 6, 12 luni.

**Notă:** MI – metaplazie intestinală; FEGDS – fibrogastroduodenoscopia; IPP – inhibitorii pompei de protoni; IND – indefinit pentru displazie.

## 2. Inteligența artificială (IA) în detecția displaziei

Integrarea IA în EDS a condus spre creșterea gradului de acuratețe diagnostică în metaplazia Barrett, iar algoritmi de *deep-learning*, antrenați și concepuți pe mii de imagini endoscopice, genomice sau histopatologice pot identifica automat leziunile displazice subtile, uneori invizibile și inaccesibile pentru examinătorii umani, și care adesea pot fi influențați de curba de învățare sau de diferențe inter-observator. CAD-EYE™ (*computer-aided diagnosis*, Fujifilm) reprezintă una din formele de IA asociată endoscopiei. Aceasta oferă detecție în timp real a leziunilor suspecte în EB cu o sensibilitate de 92%, și totodată poate clasifica leziunile după tipul acestora: metaplazie intestinală/gastrică, displazie de grad minor/displazie de grad avansat. *EndoBRAIN* și *GI Genius* (Medtronic) testate pentru detectarea displaziei, au o

sensibilitate comparabilă sau mai mare decât a endoscoپیștilor experți, de asemenea acești algoritmi pot sugera în timp real dacă o anumită zonă necesită a fi biopsiată, ablată sau doar monitorizată [18].

Studiile recente (2021–2024) au demonstrat că sistemele IA ating sensibilități de peste 90% și specificități mai mari de 85% în detecția displaziei metaplaziei Barrett, cu un potențial de a standardiza interpretarea și de a reduce variabilitatea inter-observator. Ghidurile ASGE deja recomandă evaluarea sistematică a tehnologiilor IA în programele de supraveghere, iar studii [19, 20] au constatat reducerea semnificativă a ratei de omisiune a unei DGA și au crescut acuratețea diagnostică până la 94%.

Deci, beneficiul major al sistemelor IA integrate endoscoپیei presupune o predicție cu o acuratețe mai mare

a riscului de progresie neoplazică, scade numărul de biopsii inutile, scad costurile procedurale, dar, cel mai important, oferă scoruri personalizate pentru pacienți și astfel aceștia se bucură de recomandări și supravegheri endoscopice individualizate. Totodată, algoritmi IA cu ușurință sunt utilizați în simulatoarele educaționale unde reproduc diverse forme de displazie și pot ajuta medicii, fiind folosite ca instrumente educaționale.

### 3. Biomarkerii moleculari și predicția progresiei spre adenocarcinom esofagian

Conform protocoalelor internaționale standard, confirmarea diagnosticului histopatologic în metaplazia Barrett rămâne a fi constatată: fie de un specialist histopatolog specializat, fie de opinia a doi specialiști histopatologi independenți. În examenul histologic efectuat pe un EB, trebuie constatate celule *goblet* între celulele mucoase intermediare, iar această constatare ar trebui observată atât în epitelul de suprafață, cât și în epitelul glandular al mucoasei [1, 3]. Rezultatele histologice ale esofagului Barrett sunt clasificate în mare parte în patru categorii: fără displazie (negativă pentru displazie), indefinită, pozitivă pentru displazie și carcinom intramucosal, iar în cazul displaziei, se pot descrie suplimentar DGM și DGA [1, 21]. În esofagul Barrett, metaplazie intestinală poate fi diagnosticată histologic folosind imunofluorescența cu CK7 și CK20 [22]. În plus, supraexpresia genei MUC2 reprezintă unul din markerii patognomonici pentru EB, în timp ce expresia MUC1 crește odată cu apariția ACE [23]. Utilizarea biomarkerilor pentru EB, actualmente presupune 2 direcții – confirmarea diagnosticului, dar și cu scop predictiv, de stratificare a riscului persoanelor cu EB prin diagnosticarea unei displazii avansate sau chiar adenocarcinom, care poate fi omisă din cauza erorilor de eșantionare sau prin stratificarea riscului la

pacienții fără displazie la momentul inițial.

Pentru aplicații diagnostice, zece gene — IGHV3-43, SLC38A4, PLLP, CELA3A, IGHV4-31, TMPRSS5, TP53, NR4A1, ATF3, IFI27 — au fost identificate ca fiind principalele candidate pentru detectarea displaziei, în special pentru a distinge EB non-displazic și DGM. Aceste gene sunt asociate cu diferite aspecte ale biologiei neoplazice, cum ar fi metabolismul, invazia celulară și procesele oncogene, sugerând potențialul lor ca biomarkeri în contextul displaziei EB [24].

Pentru aplicația prognostică: SNAI1, COL4A1, ZEB1 și TWIST – au fost asociate cu tranziția epitelio-mezenchimală (Lamouille, Xu & Derynck, 2014). COL4A1, ZEB1 și TWIST1 au fost, de asemenea, descrise ca potențiali biomarkeri de screening ai progresiei maligne a EB. COL4A1 este supraexpresat în ACE față de EB [25] și este asociat cu un prognostic slab al ACE [26], dar poate prezice răspunsul la inhibitorii punctelor de control imun în chimioterapia ACE [27].

În prezent, în practica clinică nu există instrumente moleculare implementate pentru identificarea bolii de tip DGM/DGA (displazie cu risc de progresie). Displazia este biomarker-ul major în stratificarea riscului EB, dar este adesea focală, ceea ce face ca caracterizarea precisă a biopsiilor de EB colectate să fie dificilă [28] și astfel duce la multe cazuri de EB clasificate drept displazie cu risc nedeterminat de progresie. Acest diagnostic rămâne o problemă de gestionare a displaziei, creând divergențe în tacticile terapeutice.

Markerii moleculari promițători pentru evaluarea riscului de progresie a EB, conform ACG și ESGE (2023) sunt prezentați în Tabelul 2.

Apariția și aplicarea în practica diagnostică a acestor markeri (Tabelul 2), reprezintă un atu pentru reducerea biopsiilor endoscopice inutile, favorizând prelevarea țesuturilor doar din zonele maximal suspecte, identifică

**Tabelul 2. Markerii moleculari pentru esofagul Barrett**

Biomarker	Tip	Utilizare	Recomandări ACG 2022	Recomandări ESGE 2023
TP53	Genetic	Displazie, prognostic	Recomandat imunohistochimie (IHC) în cazuri neclare	Recomandat IHC de rutină
TFF3	Proteic / Epigenetic	Screening (Cytosponge)	Aprobat în screening neinvaziv	Recomandat doar în centre specializate
CDKN2A (p16)	Genetic	Progresie	Menționat, nu recomandat de rutină	Menționat, doar în cercetare
VIM, NELL1	Epigenetic	Predicție progresie	În cercetare	Acceptat în studii clinice
miR-21, miR-215	microARN	Screening / prognostic	Doar experimental	Doar experimental

**Tabelul 3.** Analiza comparativă a Scorurilor de predicție pentru Esofagul Barrett

Panelul	Factori incluși	Utilizare	Avantaje și limite
<b>BPS-score</b>	- Vârsta, sex, obezitate, reflux, fumat - Lungimea segmentului Barrett (predictor major) - Histologie (indefinit pentru displazie/DGM) - Markerii moleculari	Pentru pacienții care AU deja Barrett; stratificarea riscului de progresie.	<b>Avantaje:</b> Precis pentru progresie; include date endoscopice și histologice. <b>Limite:</b> Mai complex.
<b>HUNT-score</b>	- Vârsta, sex, indicele masei corporale (IMC), reflux, fumat - Date populaționale pentru stratificarea riscului	Screening în populație largă sau programe naționale.	<b>Avantaje:</b> Validat pe cohorte mari. <b>Limite:</b> Mai puțin specific pentru individ.
<b>MARK-BE-score</b>	- Vârsta, sex, IMC, reflux, fumat - Istoric familial	Decide cine ar trebui investigat prin endoscopie sau Cytosponge.	<b>Avantaje:</b> Simplu, doar factori clinici. <b>Limite:</b> Nu e util pentru progresia Barrett după diagnostic.
<b>Multi-omics approaches</b>	- mutații (TP53, altele), - aneuploidie, - hipermetilare, - seturi de gene exprimate, proteine cheie, - miRNA relevante, - patternuri histologice digitale.	Stratificarea riscului de progresie spre neoplazie	<b>Avantaje:</b> Putere predictivă crescută <b>Limite:</b> Costuri mari, Necesitatea probelor de înaltă calitate, Responsabilitate legală: cine răspunde pentru o eroare de diagnostic asistată de IA.

pacienții cu risc crescut pentru progresie și individualizează schema de supraveghere și, nu în ultimul rând, aceasta evită supramonitorizarea pacientului cu risc scăzut.

Cu referire la biomarkeri, recomandările ghidurilor de specialitate de asemenea stipulează că:

- Anomalii genetice: mutațiile TP53 și alterările în CDKN2A sunt cele mai frecvente la pacienții cu displazie de grad înalt și sugerează utilizarea acestor biomarkeri clinici pentru a sprijini diagnosticul de displazie, îndeosebi în cazurile ambigue. Deși TP53 singur este insuficient pentru aplicații diagnostice și prognostice, s-a demonstrat că are valoare predictivă în combinație cu alți biomarkeri în contextul diagnostic. Aceste descoperiri confirmă rolul studiat anterior al TP53 în patogeneza displaziei EB [29, 30]. Deoarece mutațiile TP53 sunt adesea asociate cu un risc mai mare de progresie la pacienții cu EB [31], este necesară validarea suplimentară a acestui biomarker la nivel molecular, inclusiv a stării sale mutaționale și a nivelurilor de expresie a ARN-ului.

- Profiluri epigenetice: hipermetilarea genelor p16, și RUNX3, reprezintă biomarkeri care corelează cu un risc crescut de ACE.

- Analiza transcriptomică și proteomică: microRNA-192, miR-194 și expresia proteinei COX-2 reprezintă biomarkeri emergenți și oferă o imagine dinamică a expresiei genelor în celulele Barrett, însă aplicabilitatea lor clinică este limitată,

fiind încă în faza de cercetare.

Tot mai frecvent în ultimii doi ani se discută despre biomarkerii multi-parametrici sau panelurile pentru EB. Acestea reprezintă combinații dintre mai mulți factori clinici, endoscopici și histologici pentru calcularea riscului individual de progresie. Per total în literatura de specialitate sunt descrise >20 de astfel de seturi (panouri moleculare, panouri proteice/ imunohistochimice, panouri epigenetice/transcriptomice și cele mixte). Cele mai cunoscute sunt scorurile: *Barrett's Progression Score (BPS)* – scor combinat cu mutații TP53, metilare VIM + factori clinici; *Multi-omics approaches* – combinație de ADN, ARN, proteomică și histologie digitală, adesea analizate cu ajutorul IA, scorurile *HUNT* și *MARK-BE* [32, 33]. Toate scorurile estimează riscul pentru neoplazie/apariția EB.

Noii biomarkeri permit identificarea pacienților cu metaplazie esofagiană care au un risc crescut de progresie spre ACE, chiar înainte de apariția displaziei evidente și, totodată, pot prioritiza unii pacienți pentru tratament endoluminal (ex: ablație).

#### 4. Testele diagnostice non-invazive

*Cytosponge-TFF3*, un dispozitiv tip „burete”, combinat cu testare imunohistochimică, oferă o alternativă validată pentru *screening*-ul populațional al EB și este recomandat fie în centrele specializate (conform ESGE), fie, după validarea

definitivă a testului, pe plan internațional (conform ACG), în clinică este deja acceptat doar în Marea Britanie (din 2024) [34-36].

Dispozitive alternative de colectare a celulelor sunt reprezentate de *EsoCheck* și *Esophacap*. *EsoCheck* este un dispozitiv de prelevare a probelor cu o capsulă care conține un balon gonflabil, ce este umflat de operator după trecerea prin sfincterul esofagian inferior (SEI) și care ulterior colectează celule din esofagul distal, după care, se retrage înapoi în capsulă pentru a fi îndepărtat [37]. Probele colectate sunt analizate folosind testul *EsoGuard*, care detectează 3 markeri de ADN metilat (MDM) indicatori ai EB [38]. *EsophaCap* analizează, de asemenea, probele colectate folosind MDM-uri. Acesta conține un burete încapsulat într-o capsulă de gelatină, care se extinde după dizolvarea în stomac, permițând colectarea celulelor esofagiene în timpul recuperării [39, 40]. Până în prezent, aceste dispozitive au fost testate în studii caz-control [40, 41] și studii prospective de mici dimensiuni [37-39, 41]. Performanța biomarkerilor este promițătoare, deși rata de înghițire insuficientă și ADN-ul colectat inadecvat de pe dispozitivele pentru teste de metilare au prezentat unele provocări [41]. Se așteaptă date din studii clinice randomizate, controlate, cu atât mai mult că în 2024 au fost inițiate teste de evaluare personalizată a riscului neoplazic la pacienții cu EB axate pe sistemele ce asociază IA cu markerii moleculari.

Cytosponge, Endosign, Esocheck și EsophaCap nu necesită sedare, sunt sigure și pot fi efectuate de persoane care nu sunt medici în cadrul asistenței medicale primare. Acest lucru le face și mai atractive pentru screening-ul metaplaziei esofagiene.

#### *Analiza compușilor organici volatili (COV)*

Compușii organici volatili (COV) din aerul expirat sunt produse ale metabolismului și ar putea servi drept biomarkeri în detectarea EB atunci când este folosită cromatografia gazoasă. Această tehnică, numită și „respirația esofagiană” sau „tehnologie volatilomică” are la bază identificarea aceluși „profil unic” – COV produs de celulele esofagiene anormale. Într-un studiu multicentric de demonstrare a principiului, 402 pacienți cu EDS indicată clinic (pacienți cu BRGE) au furnizat o probă de aer expirat înainte de endoscopie [42]. Modelul de predicție a demonstrat capacitatea de a detecta EB cu o sensibilitate de 91% (IC 95% 84%–95%), care a crescut la 96% (IC 95% 90%–99%) în EB  $\geq 3$  cm, specificitate de 74% (IC 95% 69%–79%) [42]. Deși aceste noi dispozitive electronice sunt promițătoare datorită naturii lor neinvazive și rentabile, sunt necesare cercetări suplimentare în studii randomizate pentru a clarifica dacă factorii exogeni, de exemplu BRGE sau utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP), care ar putea influența profilurile COV. Concentrarea asupra rețelilor de senzori sensibile la COV specifici metaplaziei esofagiene ar putea astfel să își realizeze potențialul pentru *screening*-ul EB în populația generală.

#### *Biopsiile lichide*

Biopsiile lichide sunt teste diagnostice rapide și neinvazive care implică analiza biomarkerilor circulanți, cum ar fi microARN-ul (miARN) sau ADN-ul liber (cfADN) în

fluidele corporale [42, 43]. Acești biomarkeri sunt utilizați pentru a detecta modificări genetice și epigenetice, de exemplu cele din gena TP53, care identifică precursorii sau prezența bolilor [43]. Un studiu exploratoriu cu opt pacienți cu EB și opt pacienți cu ACE a arătat că cel mai informativ panel de diagnostic al miARN-urilor circulante în plasmă a avut o acuratețe diagnostică a testului (AUC) de 0,832 pentru detectarea EB (IC 95% 0,698–0,967) [42]. Un studiu multicentric recent, efectuat într-o cohortă mai mare, a arătat rezultate promițătoare pentru un nou panel de biomarkeri miARN, cu trei miARN care se suprapun studiului anterior (miR-106b, miR-146a și miR-93) și o precizie diagnostică similar de mare în cohorte mai mari, atingând AUC de 91,9% cu o sensibilitate de 82,5% și o specificitate de 90,5% [44]. Prin urmare, utilizarea miARN ar putea ajuta la supravegherea pacienților cu EB cu risc crescut pentru malignizare. Cu toate acestea, rolul lor în screening-ul pentru EB rămâne nedefinit și mai sunt necesare studii suplimentare privind implementarea lor clinică, asigurând astfel eficiența testului din punct de vedere al costurilor și generalizabilității.

### **Strategii actuale și inovative în tratamentul chirurgical al esofagului Barrett**

În prezent, abordările de tratament și monitorizare în diferite țări europene și în întreaga lume variază pentru EB. Cu toate acestea, majoritatea ghidurilor actuale favorizează terapia endoscopică ca primă linie de tratament a esofagului Barrett la pacienții cu/ fără hernie hiatală/BRGE.

Tratamentul esofagului Barrett (EB) urmărește două obiective principale:

1. Eradicarea metaplaziei și prevenirea progresiei displazice sau neoplazice, și
2. Controlul refluxului gastroesofagian, factorul patogenetic fundamental.

#### *Mucosectomia endoscopică*

Resecția Endoscopică de Mucoasă (REM) este indicată în cazurile cu displazie vizibilă sau adenocarcinom intramucos. REM permite excizia focală a leziunilor superficiale, cu evaluare histologică completă a specimenului. Disecția submucoasă endoscopică (DEM) reprezintă o tehnică avansată, dezvoltată inițial în Japonia, care permite rezecția *en bloc* a leziunilor extinse (>20 mm) sau recurente. Avantajul principal constă în obținerea marginii de siguranță complete, ceea ce reduce riscul de recidivă. Totuși, necesită expertiză specializată și are un risc ușor crescut de perforație (2-5%).

În ultimele două decenii, paradigma terapeutică s-a modificat radical, trecând de la chirurgia radicală către terapii endoscopice minim invazive, cu morbiditate redusă și eficiență comparabilă în stadiile precoce. Totuși, chirurgia continuă să joace un rol esențial în tratamentul cazurilor complexe, refractare sau asociate cu reflux sever.

Recomandările ESGE și AGA pentru tratamentul EB [3, 4]:

- Pentru leziunile asociate cu EB, se recomandă utilizarea Rezecției Endoscopice de Mucoasă (REM), în cazul când leziunile vizibile sunt  $\leq 20$  mm și cu probabilitate scăzută de

invazie submucoasă (tip Paris 0-IIa, 0-IIb) și pentru leziuni benigne (displazice) mai mari sau multifocale (recomandare fermă, dovezi de înaltă calitate).

- Pentru leziunile asociate cu EB, se sugerează utilizarea Disecției Endoscopice de Mucoasă (DEM) pentru leziunile suspecte de invazie submucoasă (tip Paris 0-Is, 0-IIc), pentru leziuni maligne > 20 mm și pentru leziuni în zone cicatrizate/fibrotice (recomandare slabă, dovezi de calitate scăzută).

- Rezecția *en bloc* R0 a unei leziuni superficiale asociate cu EB cu histologie nu mai avansată decât cancerul intramucosal, până la gradul moderat diferențiat, fără invazie limfovaculară, poate să fie considerată o rezecție cu risc foarte scăzut (curativă) și, în general, nu se recomandă nicio procedură ulterioară de stadializare (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).

- Se recomandă ablația întregii mucoase Barrett după o rezecție curativă sau cu risc local (recomandare fermă, dovezi de înaltă calitate).

- DEM este o alternativă rezonabilă la esofagectomie la pacienții cu ACE submucosal (T1b) cu caracteristici de risc scăzut (invazie <500 μm în submucoasă [sm1], diferențiere bună până la moderată și fără invazie limfatică), în special la cei care sunt candidați chirurgicali slabi.

- La toți pacienții supuși tratamentului endoscopic, ablația mucoasei trebuie aplicată: 1) la toată mucoasa esofagiană columnară vizibilă; 2) 5-10 mm proximal de joncțiunea scuamo-columnară și 3) 5-10 mm distal de joncțiunea gastroesofagiană, așa cum este demarcată de partea superioară a pliurilor gastrice (adică cardia gastrică), utilizând ablația focală într-un mod circumferențial.

- Abordarea recidivelor de EB este similară cu cea a terapiei inițiale; leziunile nodulare recurente vizibile necesită rezecție endoscopică, în timp ce zonele plate ale mucoasei columnare pot fi tratate cu ablația a mucoasei.

În comparație cu REM, DEM are ca rezultat mai frecvent rezecția R0. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu retrospectiv japonez care a implicat 13 centre și care a evaluat rezultatele pe termen lung ale REM și DEM ale leziunilor metaplazico-displazice ale joncțiunii esogastrice [46]. Deși este potențial comparabilă ca natură, nu este totuși clar cum se traduce această constatare în neoplazia asociată cu EB, pentru care tratamentul este în mare parte o combinație de rezecție și ablație a epitelului columnar rezidual cu risc de recurență, indiferent dacă se utilizează REM sau DEM [47]. Yang și colab. au publicat o meta-analiză care evaluează siguranța și eficacitatea DEM pentru neoplazia EB incipientă. Aceasta a inclus 11 studii și 501 pacienți, cu o dimensiune medie a leziunii de 27 mm. Rata rezecției *en bloc* a fost de 92,9% (ÎI 95% 90,3%–95,2%), rezecția R0 a fost însă mai mică, la 74,5% (ÎI 95% 66,3%–81,9%), iar rata rezecției curative a fost de 64,9% (ÎI 95% 55,7%–73,6%). Perforația a apărut la 1,5% (ÎI 95% 0,4%–3,0%), sângerarea la 1,7% (ÎI 95% 0,6%–3,4%), iar rata raportată a stricturilor a fost de 11,6% (ÎI 95% 0,9%–29,6%). Recurența a fost constatată la 0,17% (ÎI 95% 0%–0,3%) după o perioadă medie de urmărire de 22,9 luni [48].

O meta-analiză mai recentă privind compararea DEM

esofagiană versus REM a inclus 8 studii cu neoplazie EB și 3 studii care combină cancerul scuamocelular și EB [49]. Numai pentru leziunile >20 mm, autorii au descoperit rate mai mari de rezecție *en bloc* pentru DEM (OR [odds ratio] 47,25, 95% CI 23,86–93,57; P < 0,001), rate mai mari de rezecție curativă pentru DEM (OR 6,16, 95% CI 2,5–15,19; P < 0,001) și recurență locală mai mică pentru DEM (OR 0,19, 95% CI 0,05–0,81; P = 0,025). Ratele de complicații pentru perforație, sângerare și strictură nu au fost diferite între REM și DEM. Autorii au sugerat că dimensiunea leziunii ar trebui să fie unul dintre factorii determinanți pentru selectarea tehnicii de rezecție. Într-adevăr, deoarece timpul procedurii este semnificativ mai lung pentru DEM, este mai rentabil să se efectueze REM în majoritatea leziunilor [48, 49]. În cele din urmă, cel mai recent ghid al Societății Japoneze de Gastroenterologie Endoscopică (JGES) pentru DEM/REM pentru cancerul esofagian a inclus o revizuire sistematică care a comparat aceste două proceduri pentru neoplazia esofagiană cu EB (cu 26 de studii incluse). Rata de rezecție *en bloc* pentru REM a fost de 50% față de 96,4% pentru DEM, cu rate de rezecție R0 corespunzătoare de 39,7% și 81,9%. Rata de recurență locală pentru REM a fost de 12,4%, iar pentru DEM a fost de 2,5%. Ratele generale ale complicațiilor nu au fost diferite între DEM și REM. Ghidul JGES a concluzionat că, din cauza ratelor mai mari de rezecții *en bloc* și R0, și a unei rate mai mici de recurență locală, DEM a fost recomandată în locul REM pentru tratamentul leziunilor care erau susceptibile de rezecție *en bloc* [50].

#### *Terapia endoscopică ablativă*

După rezecția endoscopică reușită, componenta plată reziduală a segmentului EB trebuie tratată cu o terapie ablativă endoscopică. Datele demonstrează că rezecția endoscopică a leziunilor vizibile, urmată de supravegherea endoscopică a segmentului plat rezidual, produce rate inacceptabil de mari (14,5%–36,7%) de DGA recurentă sau ACE [51]. Prin urmare, singurul criteriu de evaluare acceptabil al tratamentului pentru marea majoritate a pacienților cu EB neoplazic este eradicarea endoscopică și histologică completă a tuturor metaplaziilor intestinale. În ceea ce privește cea mai bună abordare pentru eradicarea EB displazic de tip plat, mai multe dispozitive au documentat rate ridicate R0 în seriile de cazuri, cohortele retrospective și cohortele prospective. Metodele studiate includ terapia fotodinamică, coagularea cu plasmă de argon [52], coagularea hibridă cu plasmă de argon [53], crioterapia prin pulverizare și crioterapia cu balon [54] și RFA [55]. Având în vedere prezența dovezilor de nivel I care documentează superioritatea față de supravegherea endoscopică și numărul mare de publicații care documentează eficacitatea într-o varietate de contexte de tratament, ghidurile recomandă Ablația prin Radiofrecvență (RFA) ca terapie de primă linie pentru ablația EB în formele displazice de tip plat non-invaziv sau după rezecția leziunilor vizibile [54-56]. RFA este considerată „gold standard”-ul actual în tratamentul EB non-invaziv cu DGM/DGA. Prin utilizarea cateterelor circumferențiale sau focale, energia termică controlată distruge

epiteliul metaplazic, permițând regenerarea unui epiteliu scuamos normal. Rata de eradicare a displaziei: 90–95%, rata de eradicare completă a metaplaziei: 80-90%, recidivă la 5 ani: <10%, conform studiilor multicentrice [49, 50, 53, 54, 55]. Avantajul major constă în precizia și siguranța metodei, cu incidență minimă de stricturi postprocedurale (<5%). Majoritatea studiilor clinice utilizează dispozitivul cu balon (cateter cu balon Barrx 360 RFA; Medtronic, Sunnyvale, CA) ca terapie inițială pentru segmente EB  $\geq 3$  cm, cu utilizarea ulterioară a unui dispozitiv focal (12 J/cm<sup>2</sup>; cateter focal Barrx 90 RFA; Medtronic) pentru a trata metaplazia și displazia reziduală la intervale de 2 până la 3 luni.

Cea mai dificilă zonă de tratat în timpul rezecției endoscopice este zona joncțiunii gastroesofagiene sau „neo-linia Z” (adică zona imediat deasupra capătului superior al pliurilor gastrice). Această zonă este ablată mai puțin eficient prin RFA pe bază de balon, deoarece pliurile gastrice și lărgirea herniei hiatale reduc contactul mucoasei cu electrozii RFA. Endoscopia nu este, în general, fiabilă pentru a evalua prezența EB rezidual în această zonă. În plus, acesta este, de asemenea, un loc frecvent pentru recurențele neoplazice care apar în timpul urmăririi. Din aceste motive, este extrem de important să se trateze adecvat zona dată, circumferențial, cu terapie focală/țintită.

Crioterapia endoscopică reprezintă o alternativă eficientă la RFA, utilizând azot lichid sau dioxid de carbon pentru inducerea necrozei tisulare prin congelare. Studiile recente arată eficacitate similară, dar cu tolerabilitate crescută și risc mai mic de fibroză. Crioterapia este recomandată în special la pacienții care nu tolerează RFA sau în cazurile recidivante.

Ablația cu plasmă cu argon (APC) și laser, deși utilizate mai rar în prezent, aceste metode pot fi utile pentru tratamentul zonelor metaplazice reziduale după rezecție endoscopică. Variantele moderne, precum Hybrid APC [53], combină injectarea submucoasă cu energia de plasmă, crescând siguranța.

Combinăția REM/DES + RFA [56] s-a impus ca strategie standard în DGA și ACE superficial limitat la mucoasă, evitând necesitatea esofagectomiei la majoritatea pacienților.

Controlul refluxului gastroesofagian rămâne esențial în prevenirea progresiei EB și în reducerea riscului de recidivă postablație. Fundoplicatura laparoscopică aplicată în conformitate cu indicațiile manometrice și pH-metrice (Nissen, Toupet, Dor) reprezintă standardul terapeutic pentru pacienții cu reflux documentat endoscopic sau pH-metric, mai ales în absența răspunsului la terapia cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) [1, 3, 4, 51, 53, 57]. Rata de regresie parțială a metaplaziei: 20-30%, iar reducerea riscului de progresie displazică: până la 32% conform studiilor longitudinale (ACG 2022). Procedura este sigură, cu mortalitate <0,1% și rezultate stabile la 10 ani. Procedurile moderne antireflux minim invazive s-au dezvoltat ca metode alternative de tratament endoluminal (Sistemul LINX® (inel magnetic esofagian [58]), Fundoplicatura transorală endoscopică (TIF), și Plicatura cu suturi endoscopice (OverStitch) [57]). Acestea oferă control eficient al refluxului cu spitalizare redusă, deși

datele privind efectul lor pe termen lung asupra regresiei EB sunt încă limitate.

#### *Chirurgia radicală și abordările hibride*

În cazurile de adenocarcinom invaziv sau displazie extinsă nerecuperabilă endoscopic, esofagectomia rămâne opțiunea curativă. Tehnicile actuale includ [59]:

- Esofagectomia minim invazivă (MIE) – laparoscopică și toracoscopică, cu reducerea semnificativă a morbidității postoperatorii.

- Esofagectomia robotică – oferă o precizie sporită, vizualizare tridimensională și rezultate comparabile cu chirurgia deschisă.

- Procedurile hibride (endoscopic-chirurgicale) – combină rezecția endoscopică a leziunii cu fundoplicatura laparoscopică sau reparația hiatală, permițând control simultan al refluxului și al riscului oncologic.

Date recente din registre multicentrice [59] arată că MIE, asociată cu tratamente endoscopice anterioare, oferă o supraviețuire globală la 5 ani >85%-95%, cu o calitate a vieții net superioară comparativ cu abordurile tradiționale.

Noile direcții în managementul EB includ: utilizarea terapiei fotodinamice de generație nouă, a inhibitorilor de COX-2 ca agenți chimiopreventivi și a profilării genomice personalizate pentru ajustarea frecvenței supravegherii [57, 59].

## Concluzii

- Progresele tehnologice din ultimul deceniu au redefinit radical managementul EB. Diagnosticul precoce s-a îmbunătățit semnificativ datorită dezvoltării endoscopiei de înaltă rezoluție și a tehnologiilor de imagistică augmentată, care permit o caracterizare detaliată a mucoasei esofagiene și detecția displaziei incipiente, în timp ce utilizarea biomarkerilor moleculari și a IA marchează începutul unei ere de medicină de precizie în această direcție.

- IA nu doar îmbunătățește acuratețea diagnosticului vizual, ci și optimizează fluxul de lucru clinic, standardizând interpretarea imaginilor și reducând dependența de experiența operatorului. În următorii ani, se preconizează integrarea IA în sistemele endoscopice de rutină, cu capacitatea de a furniza „diagnostic în timp real” și recomandări personalizate de tratament.

- În privința tratamentului, terapia endoscopică combinată (rezecție + ablație) a devenit standardul de îngrijire pentru EB displazic, demonstrând eficiență oncologică comparabilă cu esofagectomia în stadiile incipiente. Totuși, provocarea rămâne gestionarea recurenței și controlul refluxului rezidual, factori cheie pentru menținerea eradicării. Chirurgia antireflux, în special fundoplicatura laparoscopică sau sistemele moderne, completează eficient terapia endoscopică în cazurile selecționate.

- O altă direcție terapeutică, emergentă este chirurgia robotică, care oferă o precizie superioară în disecțiile fine ale mediastinului inferior și o recuperare postoperatorie mai rapidă. În combinație cu tehnicile hibride endoscopice-

chirurgicale, aceasta ar putea redefini tratamentul stadiilor intermediare ale EB.

• Cercetarea translațională explorează noi căi terapeutice, precum modularea microbiomului esofagian, inhibarea selectivă a inflamației cronice prin blocarea IL-6 sau NF-κB. În paralel, platformele de liquid biopsy ar putea permite în viitor

o supraveghere neinvazivă, complet automatizată.

• În ansamblu, tendința generală este către o abordare personalizată, minim invazivă și multidisciplinară, care să integreze gastroenterologia, chirurgia, patologia moleculară și bioinformatica.

## Bibliografie

1. Fosa D. Tratamentul chirurgical multimodal al pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană [teză de doctorat în medicină]. Chișinău; 2022.
2. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(3):394-398. doi:10.1016/j.gie.2007.07.019
3. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622. doi:10.1055/a-1811-7025
4. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman JJGHM. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(3):760-769. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.051
5. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL; Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) group. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2020;271(6):1095-1101. doi:10.1097/SLA.0000000000003210
6. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(2):119-130. doi:10.21037/acs.2017.03.14
7. Wu J, Pan YM, Wang TT, Gao DJ, Hu B. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(2):233-241.e2. doi:10.1016/j.gie.2013.08.005
8. Provoost N, Fitzgerald RC, Honing J. Barrett's esophagus screening: Current modalities, risk-based approaches, and future perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2025;75:101989. doi:10.1016/j.bpg.2025.101989
9. Sanghi V, Thota PN. Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319837851. Published 2019 Mar 26. doi:10.1177/2040622319837851
10. 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. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(1):25-31. doi:10.1016/j.gie.2007.10.040
11. Beg S, Card T, Warburton S, et al. Diagnosis of Barrett's esophagus and esophageal varices using a magnetically assisted capsule endoscopy system. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(4):773-781.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.10.031
12. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1533-1539. doi:10.1038/ajg.2009.86
13. Jain D, Fatima S, Jain S, Singhal S. Volumetric Laser Endomicroscopy for Barrett's Esophagus - Looking at the Fine Print. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(3):291-297. doi:10.15403/jgld.2014.1121.263.jai
14. Rodriguez MAC, de Moura DTH, Ribeiro IB, et al. Volumetric laser endomicroscopy and optical coherence tomography in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2019;7(9):E1078-E1091. doi:10.1055/a-0965-6487
15. Trindade AJ, Inamdar S, Smith MS, et al. Volumetric laser endomicroscopy in Barrett's esophagus: interobserver agreement for interpretation of Barrett's esophagus and associated neoplasia among high-frequency users. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(1):133-139. doi:10.1016/j.gie.2016.11.026
16. Dong J, Grant C, Vuong B, et al. Feasibility and Safety of Tethered Capsule Endomicroscopy in Patients With Barrett's Esophagus in a Multi-Center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):756-765.e3. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.008
17. Sharma P, Bergman JJ, Goda K, et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology.* 2016;150(3):591-598. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.037
18. Jukema JB, Kusters CHJ, Jong MR, et al. Computer-aided diagnosis improves characterization of Barrett's neoplasia by general endoscopists (with video). *Gastrointest Endosc.* 2024;100(4):616-625.e8. doi:10.1016/j.gie.2024.04.013
19. Tan JL, Chinnaratha MA, Woodman R, et al. Diagnostic Accuracy of Artificial Intelligence (AI) to Detect Early Neoplasia in Barrett's Esophagus: A Non-comparative Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:890720. Published 2022 Jun 22. doi:10.3389/fmed.2022.890720
20. Bhatti KM, Khanzada ZS, Kuzman M, Ali SM, Iftikhar SY, Small P. Diagnostic Performance of Artificial Intelligence-Based Models for the Detection of Early Esophageal Cancers in Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis of Patient-Based Studies. *Cureus.*

- 2021;13(6):e15447. Published 2021 Jun 4. doi:10.7759/cureus.15447
21. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002;51(1):130-131. doi:10.1136/gut.51.1.130
  22. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol*. 1999;30(3):288-294. doi:10.1016/S0046-8177(99)90007-2
  23. Chinyama CN, Marshall RE, Owen WJ, et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in Barrett's metaplasia, dysplasia and adenocarcinoma: an immunopathological study with clinical correlation. *Histopathology*. 1999;35(6):517-524. doi:10.1046/j.1365-2559.1999.00791.x
  24. Shulgin AA, Lebedev TD, Prassolov VS, Spirin PV. Plasmolipin and Its Role in Cell Processes. *Mol Biol*. 2021;55(6):773-785. doi:10.1134/S0026893321050113
  25. Li K, Duan P, He H, et al. Construction of the Interaction Network of Hub Genes in the Progression of Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. *J Inflamm Res*. 2023;16:1533-1551. Published 2023 Apr 12. doi:10.2147/JIR.S403928
  26. Qi W, Li R, Li L, Li S, Zhang H, Tian H. Identification of key genes associated with esophageal adenocarcinoma based on bioinformatics analysis. *Ann Transl Med*. 2021;9(23):1711. doi:10.21037/atm-21-4015
  27. Li S, Hoefnagel SJM, Krishnadath KK. Molecular Biology and Clinical Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(22):5410. Published 2023 Nov 14. doi:10.3390/cancers15225410
  28. Odze RD. Update on the diagnosis and treatment of Barrett esophagus and related neoplastic precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(10):1577-1585. doi:10.5858/2008-132-1577-UOTDAT
  29. 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. *Gut*. 2013;62(12):1676-1683. doi:10.1136/gutjnl-2012-303594
  30. Li S, Hoefnagel SJM, Krishnadath KK. Molecular Biology and Clinical Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(22):5410. Published 2023 Nov 14. doi:10.3390/cancers15225410
  31. Redston M, Noffsinger A, Kim A, et al. Abnormal TP53 Predicts Risk of Progression in Patients With Barrett's Esophagus Regardless of a Diagnosis of Dysplasia. *Gastroenterology*. 2022;162(2):468-481. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.038
  32. Wenker TN, Rubenstein JH, Thrift AP, Singh H, El-Serag HB. Development and Validation of the Houston-BEST, a Barrett's Esophagus Risk Prediction Model Adaptable to Electronic Health Records. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2424-2426.e0. doi:10.1016/j.cgh.2022.08.007
  33. Chan MW, Pouw RE. Risk-stratification models for Barrett's esophagus: Will we get to the perfect classifier?. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(6):1123-1125. doi:10.1016/j.gie.2022.02.028
  34. ClinicalTrials.gov. Study Results | Cytosponge Adequacy Study Evaluation II. Published May 4, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02395471?intr=Cytosponge&aggFilters=results:with&viewType=Table&rank=7&tab=results>
  35. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10247):333-344. doi:10.1016/S0140-6736(20)31099-0
  36. Kakar MT, Ramani AK, Kumar A, et al. Diagnostic Test Accuracy of Cytosponge-Trefoil Factor 3 for Barrett Esophagus: A Systemic Review and Meta Analysis. *JGH Open*. 2025;9(8):e70248. Published 2025 Aug 4. doi:10.1002/jgh3.70248
  37. Greer KB, Blum AE, Faulx AL, et al. Nonendoscopic Screening for Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma in At-Risk Veterans. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(3):545-553. doi:10.14309/ajg.0000000000002962
  38. Shaheen NJ, Othman MO, Taunk J, et al. Use of a Two-Gene Methylated DNA Biomarker Assay and Nonendoscopic Balloon for Detection of Barrett Esophagus Among High-Risk Individuals in a Screening Population. *Am J Gastroenterol*. 2024;120(7):1511-1520. Published 2024 Nov 26. doi:10.14309/ajg.0000000000003238
  39. Wang Z, Kambhampati Thiruvengadam S, Cheng Y, et al. Methylation Biomarker Panel Performance in EsophCap Cytology Samples for Diagnosing Barrett's Esophagus: A Prospective Validation Study. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2127-2135. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3696
  40. Iyer PG, Taylor WR, Slettedahl SW, et al. Validation of a methylated DNA marker panel for the nonendoscopic detection of Barrett's esophagus in a multisite case-control study. *Gastrointest Endosc*. 2021;94(3):498-505. doi:10.1016/j.gie.2021.03.937
  41. Moinova HR, Verma S, Dumot J, et al. Multicenter, Prospective Trial of Nonendoscopic Biomarker-Driven Detection of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(11):2206-2214. doi:10.14309/ajg.0000000000002850
  42. Peters Y, Schrauwen RWM, Tan AC, Bogers SK, de Jong B, Siersema PD. Detection of Barrett's oesophagus through exhaled breath using an electronic nose device. *Gut*. 2020;69(7):1169-1172. doi:10.1136/gutjnl-2019-320273
  43. Bus P, Kestens C, Ten Kate FJ, et al. Profiling of circulating microRNAs in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2016;51(6):560-570. doi:10.1007/s00535-015-1133-5
  44. Rumiato E, Boldrin E, Malacrida S, et al. Detection of genetic alterations in cfDNA as a possible strategy to monitor the neoplastic progression of Barrett's esophagus. *Transl Res*. 2017;190:16-24.e1. doi:10.1016/j.trsl.2017.09.004
  45. Miyoshi J, Mannucci A, Scarpa M, et al. Liquid biopsy to identify Barrett's oesophagus, dysplasia and oesophageal adenocarcinoma: the EMERALD multicentre study. *Gut*. 2025;74(2):169-181. Published 2025 Jan 17. doi:10.1136/gutjnl-2024-333364
  46. Abe S, Ishihara R, Takahashi H, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic

- resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1120-1128. doi:10.1016/j.gie.2018.12.010
47. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut.* 2016;65(4):555-562. doi:10.1136/gutjnl-2015-309298
48. Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(6):1383-1393. doi:10.1016/j.gie.2017.09.038
49. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(4):doaa081. doi:10.1093/dote/doaa081
50. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc.* 2020;32(4):452-493. doi:10.1111/den.13654
51. Makazu M, Hirasawa K, Sato C, et al. Histological verification of the usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for horizontal margin diagnosis of differentiated-type early gastric cancers. *Gastric Cancer.* 2018;21(2):258-266. doi:10.1007/s10120-017-0734-5
52. Sie C, Bright T, Schoeman M, et al. Argon plasma coagulation ablation versus endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: late outcomes from two randomized trials. *Endoscopy.* 2013;45(11):859-865. doi:10.1055/s-0033-1344584
53. Manner H, May A, Kouti I, Pech O, Vieth M, Ell C. Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. *Surg Endosc.* 2016;30(4):1364-1370. doi:10.1007/s00464-015-4336-1
54. Canto MI, Shaheen NJ, Almario JA, Vologgi L, Montgomery E, Lightdale CJ. Multifocal nitrous oxide cryoballoon ablation with or without EMR for treatment of neoplastic Barrett's esophagus (with video). *Gastrointest Endosc.* 2018;88(3):438-446.e2. doi:10.1016/j.gie.2018.03.024
55. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(12):1209-1217. doi:10.1001/jama.2014.2511
56. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1086-1095.e6. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.001
57. ASGE Standards of Practice Committee, Desai M, Ruan W, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2025;101(2):267-284. doi:10.1016/j.gie.2024.10.008
58. Bonavina L. Individualizing the choice of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2025;41(4):245-250. doi:10.1097/MOG.0000000000001082
59. Nakajima M, Nakagawa M, Fujita J, et al. Clinical features of Barrett's mucosa arising in the remnant esophagus after subtotal esophagectomy and esophago-gastric anastomosis for esophageal cancer. *Esophagus.* 2026;23(1):222-229. doi:10.1007/s10388-025-01153-4

---

**Recepționat:** 10.12.2025, **Acceptat pentru publicare:** 21.05.2026

**Autor corespondent:** Doina Fosa, doina.fosa@usmf.md

**Declarația de conflict de interes:** Autorii declară lipsa conflictului de interes.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Contribuția autorilor:** Doina Fosa — conceptualizare, investigație, culegerea datelor, scriere și redactarea manuscrisului inițial; Natalia Șipitco — investigație, culegerea datelor, scriere și revizuire; Sergiu Ungureanu — investigație, revizuire și editare, vizualizare, validare, supraveghere; Alexandru Toma — investigație, culegerea datelor, scriere și revizuire.

**Citare:** Fosa D, Șipitco N, Ungureanu S, Toma A. Noutăți în abordarea metaplaziei Barrett: sinteza progreselor clinice și tehnologice în 2025 [Updates in the approach to Barrett's metaplasia: a synthesis of clinical and technological progress in 2025]. *Arta Medica.* 2026;99(2):e2026001.

doi:10.5281/zenodo.20384037