

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„IULIU HAȚIEGANU”  
CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ  
CLINICA MEDICALĂ III**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**ASPECTE EPIDEMIOLOGICE,  
ETIOPATOGENETICE, EXPERIMENTALE  
ȘI CLINICO-EXPLORAȚIONALE  
ÎN ESOFAGUL BARRETT**

**Rezumat**

**Conducător științific  
Prof. Dr. OLIVIU PASCU**

**Doctorand  
Dr. GEORGE SĂRACI**

**2011**

# Cuprins

Lista abrevierilor uzitate.....	ii
Cuprins.....	iv
Introducere.....	vi

## STADIUL CUNOAȘTERII ACTUALE

1. Esofagul Barrett.....	1
1.1. Definiție.....	1
1.2. Istoric.....	1
1.3. Epidemiologie.....	4
1.4. Etiopatogenie. Fiziopatologie.....	4
1.5. Morfopatologie.....	16
2. Diagnosticul EB.....	18
2.1. Diagnostic clinic.....	18
2.2. Explorări diagnostice.....	19
2.2.1. <i>Examenu radiologic</i> .....	19
2.2.2. <i>Examenu endoscopic</i> .....	20
2.2.2.1. Esofagoscopia.....	20
2.2.2.2. Endoscopia cu fluorescență.....	23
2.2.2.3. Endoscopia cu magnificație.....	23
2.2.2.4. Endoscopia combinată cu spectroscopie Ramman.....	24
2.2.2.5. Tomografia prin coerență optică.....	24
2.2.3. <i>Măsurarea clearance-ului esofagian</i> .....	24
2.2.4. <i>Testul Bernstein</i> .....	24
2.2.5. <i>Scintigrafia esofagiană</i> .....	25
2.2.6. <i>Scanare SPECT</i> .....	25
2.2.7. <i>Manometria esofagiană</i> .....	25
2.2.8. <i>Aspirația conținutului esofagian</i> .....	26
2.2.9. <i>pH-metria esofagiană</i> .....	26
2.2.10. <i>Combinarea pH-metriei esofagiene cu monitorizarea multicanalară a impedanței intraluminale</i> .....	26
2.2.11. <i>Măsurarea nivelului de NO</i> .....	27
2.2.12. <i>Microscopia în infraroșu cu radiație sincrotronică</i> .....	28
3. Tratament.....	29
3.1. Măsurile generale și igieno-dietetice.....	29
3.2. Tratamentul farmacologic.....	29
3.3. Tratamentul chirurgical.....	32
3.4. Tratamentul endoscopic.....	33
3.4.1. <i>Terapia fotodinamică</i> .....	33
3.4.2. <i>Terapia LASER</i> .....	33
3.4.3. <i>Electrocoagularea multipolară</i> .....	33
3.4.4. <i>Coagularea cu plasmă-argon</i> .....	34
3.4.5. <i>Rezecția mucoasă pe cale endoscopică</i> .....	34
3.4.6. <i>Ablația prin radiofrecvență (RF)</i> .....	34
3.4.7. <i>Crioablația</i> .....	34
3.4.8. <i>Ablația prin ultrasunete (US)</i> .....	35
3.4.9. <i>Terapia multimodală</i> .....	35
4. Secvența BRGE-esofagită de reflux-metaplazie intestinală-adenocarcinom esofagian.....	36
4.1. Definiție.....	36
4.2. Tumorile esofagului.....	37
4.3. Incidență. Tendințe epidemiologice. Abordare chimioprofilactică. Premise evolutive.....	39
4.4. Biologia celulară și moleculară a adenocarcinomului esofagian și a tranziției de la esofag Barrett la adenocarcinom.....	41

## CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Aspecte epidemiologice, etiologice și evolutive în patologia esofagiană, cu accent pe boala de reflux gastroesofagian și esofagul Barrett.....	62
1.1. Introducere.....	62
1.2. Ipoteză de lucru și obiective.....	62
1.3. Material și metode.....	64
1.4. Rezultate.....	65
1.5. Discuții.....	81
1.6. Concluzii.....	84
2. Model experimental animal murid de tip inductiv, evolutiv și chimioprofilactic în esofagul Barrett.....	85
2.1. Considerații preliminare.....	85
2.2. Scopul experimentului.....	86
2.3. Material și metodă.....	86
2.4. Rezultate.....	107
2.5. Discuții.....	143
2.6. Concluzii.....	146
3. Eficiența pe termen scurt a inhibitorilor de pompă de proton în modificarea gradului de displazie și a expresiei genice în esofagul Barrett.....	147
3.1. Aprecieri introductive.....	147
3.2. Scopul studiului.....	148
3.3. Material și metodă.....	148
3.4. Rezultate.....	155
3.5. Discuții.....	181
3.6. Concluzii.....	183
4. Aportul ecografiei în diagnosticul și cuantificarea refluxului gastroesofagian.....	184
4.1. Aspecte introductive.....	184
4.2. Scopul studiului.....	185
4.3. Material și metodă.....	185
4.4. Rezultate.....	189
4.5. Discuții.....	213
4.6. Concluzii.....	215
5. Concluzii finale.....	216
ANEXE.....	217
Bibliografie.....	241

**Cuvinte cheie:** esofag Barrett, boala de reflux gastro-esofagian, metaplazie, displazie, adenocarcinom, modele experimentale, epidemiologie, expresie genică, imunofluorescență, ultrasonografie.

**Abrevieri:** BRGE = boala de reflux gastroesofagian, EB = esofag Barrett, ESGE = European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Hp = Helicobacter pylori, IMC = indice de masă corporală, HH = hernie hiatală, HHA = HH axială, EDS = endoscopie digestivă superioară, MI = metaplazie intestinală, AC = adenocarcinom, IPP = inhibitori de pompă de protoni, COX = ciclooxigenaza, TNF $\alpha$  = factor de necroză tumorală  $\alpha$ , PCR = proteina C reactivă

### *Introducere*

Esofagul Barrett constituie o patologie atractivă în gastroenterologia actuală din două motive fundamentale. Deși nu se cunoaște prevalența sa reală, fapt datorat în bună parte cazurilor asimptomatice, introducerea pe scară largă a endoscopiei ne permite să afirmăm că EB este o constatare relativ frecventă apărând în până la 1% din totalul esofagoscopiilor și până la 10-20% din endoscopiile realizate la pacienții cu simptome ale BRGE. Al doilea motiv al importanței preocupărilor în sfera EB este potențialul său malign evident fiind încadrat în rândul leziunilor premaligne, riscul ca un pacient purtător al metaplaziei intestinale să dezvolte adenocarcinom esofagian fiind de până de 370 de ori mai mare decât al populației generale. În plus, adenocarcinomul esofagian este o afecțiune cu prognostic sumbru, supraviețuirea la cinci ani fiind de sub 10% în cazul tumorilor complet rezecabile iar incidența sa este augmentată în ultimii ani probabil și datorită creșterii prevalenței EB.

În EB epiteliul esofagian scuamos normal care tapetează întreg esofagul până la linia Z, joncțiunea între mucoasa esofagiană și cea gastrică, este înlocuit pe anumite porțiuni la nivelul extremității distale prin epiteliu metaplazic cilindric mai rezistent agresiunii clorhidropeptice cu dispoziție variabilă circumferențială, prelungire în flacăra a liniei Z, insule metaplazice sau combinații.

Etiopatogeneza EB nu este pe deplin cunoscută. Se acceptă relația sa cu RGE sever și de lungă durată deși refluxul prelungit estimat prin pH-metrie Holter, incompetența SEI și alterarea clearance-ului esofagian sunt prezente și la pacienții cu esofagită severă dar fără EB, ceea ce sugerează că există și alți factori implicați în geneza metaplaziei. În acest sens spectrofotometria materialului refluat arată că șansa de apariție a EB este mult crescută în prezența refluxului alcalin și mixt de unde și incidența crescută la vagotomizați și la cei cu gastrectomie și reconstrucție Billroth II.

Din punct de vedere practic, referitor la programul de screening, este fundamental a se selecta din rândul celor cu EB pacienții care au cel mai mare risc de malignizare, actualmente markerul în acest sens fiind gradul displaziei, însă, datorită caracterului parcellar și a distribuției impredictibile a diverselor tipuri de metaplazie, este necesar ca biopsiile să fie multiple, seriate și de pe toate cele patru cadrane esofagiene, incluzând și mostre ale epiteliului scuamos imediat de deasupra liniei Z. Referitor la abordarea terapeutică, în unele cazuri complicate (ulcer Barrett, stenoză peptică) se poate indica chirurgia antireflux încă de la început la fel ca și în cazurile de eșec ale tratamentului conservator. Abordarea unanim acceptată este eradicarea BRGE în toate cazurile de EB, cu accent atât pe refluxul alcalin cât și pe cel acid.

Urmărirea pacienților cu EB este întotdeauna o problemă de dezbatere actuală, în special prin prisma relației cost-beneficiu. E adevărat că numărul de adenocarcinoame depistate prin screening-ul EB este totuși mic în comparație cu seria de adenocarcinoame diagnosticate fără un program prealabil de screening, însă de multe ori, stadiul în care sunt diagnosticați cei supuși screeningului este mai bun și din acest punct de vedere controlul pacienților este mai mult decât necesar. Se poate discuta însă dacă aceeași vigilență trebuie manifestată în toate cazurile sau trebuie ajustată în funcție de tipul epiteliului metaplazic, gradul displaziei sau informațiile oferite de către alți markeri de evoluție. Motivația tematică a inițiativei științifice poate fi ușor intuită. Frecvența relativ ridicată a BRGE (simptomatică sau nu, cu stigmat endoscopice sau fără), posibilitatea evolutivă a acesteia către metaplazie intestinală și cancer esofagian, multitudinea de teorii patogenetice, evolutive și concepții terapeutice, alături de marea varietate de tehnici de sancțiune endoscopică și prognostic evolutiv prin folosirea noilor markeri de biologie celulară și moleculară, fac din acest crâmp de patologie esofagiană un domeniu de cercetare practic inepuizabil.

*Partea teoretică* a tezei cuprinde 4 capitole. Primul capitol ia în discuție aspectele de ordin general în legătură cu esofagul Barrett, trecând în revistă definiția, epidemiologia,

etiopatogenia, fiziopatologia și morfopatologia acestei condiții. În capitolul al doilea se insistă pe diagnosticul clinic și paraclinic al EB, de la cele mai simple până la cele mai sofisticate metode de diagnostic. După cum era normal, capitolul al treilea trece în revistă principalele opțiuni terapeutice actuale, cu accent pe ultimele achiziții în materie de tratament intervențional endoscopic. Ultimul capitol se dorește un corolar al problematicii legate de evoluția EB către adenocarcinom esofagian, un subcapitol fiind dedicat modificărilor moleculare și genetice care acompaniază această tranziție stadială.

*Partea specială a tezei cuprinde de asemenea 4 capitole:*

### **Studiul 1: Aspecte epidemiologice, etiologice și evolutive în patologia esofagiană, cu accent pe boala de reflux gastroesofagian și esofagul Barrett**

**Introducere:** În literatura de specialitate, esofagului Barrett i se atribuie în general o prevalență de 1% în populația generală, ceea ce face din această stare o afecțiune frecventă și o reală problemă de sănătate publică. Prevalența sa crește până la 20% dacă ne referim la populația cu reflux gastroesofagian. Multitudinea de afecțiuni sau condiții fiziopatologice ce pot induce reflux gastroesofagian, cu sau fără stigmat morfologic de esofagită, fac din EB o rezultată posibilă a tot atâtor afecțiuni.

**Ipoteză de lucru și obiective:** În prezentul studiu ne-am propus să realizăm o analiză epidemiologică și evolutivă a afecțiunilor esofagiene în general, a BRGE și a EB în particular. Ne-a interesat totodată și prevalența cancerelor esofagiene, cu accent pe adenocarcinomul esofagian. Am urmărit modalitățile de evoluție a EB scurt fără displazie sau cu displazie, cel mult de grad scăzut pe un lot de pacienți la care am putut realiza screening-ul urmărind standardele proiectului EUROBA al ESGE. În privința manifestărilor extradigestive a BRGE, cauza princeps a metaplaziei intestinale, am studiat prevalența astmului bronșic la un grup populațional cu BRGE și sancțiune chirurgicală a herniei hiatale.

**Material și metode:** Pe parcursul realizării acestui studiu am parcurs minuțios registrele de rezultate endoscopice din cadrul Serviciului de Endoscopie al Clinicii Medicală III Cluj-Napoca pentru pacienții examinați în perioada 1 ianuarie 2005 – 31 decembrie 2007. Din arhivele Clinicii Medicale III (Secțiunile de Interne și Gastroenterologie) și Chirurgie III am colectat date prin studiul fișelor de observație ale pacienților examinați endoscopic, precum și a buletinelor histopatologice și a preparatelor anatomopatologice în sine.

#### **Concluzii**

1. Esofagul Barrett este o afecțiune destul de frecventă fiind prezentă în proporție de 2,2% din totalul pacienților care efectuează EDS pentru diverse acuze.
2. Cele mai frecvente hernii hiatale sunt mici (29,5%) urmate de medii (6,7%) și mari (2,1%).
3. Dintre cancerele esofagiene adenocarcinomul este cea mai frecventă tumoră urmată de cancerul esofagian scuamos și alte forme histologice.
4. Cele mai frecvente esofagite întâlnite aparțin clasei A Los Angeles urmate de clasele B, C și D.
5. Vârsta nu influențează apariția esofagului Barrett, în schimb sexul masculin da.
6. Esofagita de reflux este un factor de risc important în dezvoltarea EB.
7. Dintre formele histologice de metaplazie detectată la nivel esofagian cea mai frecventă este metaplazia intestinală completă urmată de cea incompletă și de metaplazia de tip fundic.
8. Există o corelație pozitivă între creșterea IMC și apariția HHA precum și între sexul feminin și prezența HHA.

9. Dimensiunea HHA crește severitatea esofagitei estimată după clasificarea Los Angeles.
10. La pacienții cu antecedente de chirurgie gastrică s-a constatat o prevalență mai mare a EB.
11. Prezența Hp este factor de protecție pentru EB scăzând riscul de apariție al acestuia cu aproximativ 26%.
12. HHA este factor determinant important în apariția esofagitei de reflux.
13. HHA de mari dimensiuni poate produce simptomatologie respiratorie, digestivă, respiratorie și digestivă concomitent.
14. Pacienții cu BRGE prezintă manifestări respiratorii, astmatiforme, tratamentul cu IPP putând duce la scăderea severității astmului bronșic.
15. Referitor la EB scurt nu există o asociere semnificativă între gradul de displazie și sexul pacienților. Există în schimb o corelație între gradul displaziei și prezența esofagitei. Nu există diferențe semnificative între lungimea și circumferința leziunii în timp. Există corelație pozitivă între severitatea simptomatologiei de reflux și prezența esofagitei estimată după clasificarea Los Angeles. Există modificări semnificative ale gradului de displazie a EB scurt în funcție de timp, gradul de displazie crescând la primele vizite de control, ulterior rămânând constant.

## **Studiul 2: Model experimental animal murid de tip inductiv, evolutiv și chimioprofilactic în esofagul Barrett**

**Considerații preliminare:** Pentru majoritatea afecțiunilor umane s-au imaginat modele pe animale de experiență, în scopul inducerii anumitei patologii și probarea diferitelor metode de prevenire a acesteia. Este și cazul BRGE și al EB. Noutatea pe care o propunem este provocarea lezării esofagiene prin montaj chirurgical și apoi compararea metodelor farmacologice capabile să contracareze aceste leziuni și să întrerupă secvența patogenetică către adenocarcinom esofagian.

**Scop:** Scopul experimentului a fost reproducerea BRGE și a complicațiilor sale, în principal EB, la animale de laborator (șoarece Wistar), urmărirea evoluției naturale și a complicațiilor BRGE la rozătoare și evaluarea gradului de modulare al acesteia în funcție de aplicarea sau neaplicarea arsenalului chimioprofilactic existent în prezent, precum și corelarea diverselor aspecte lezionale induse de BRGE cu nivelul seric de TNF $\alpha$ , starea clinică a subiecților și particularitățile lor constituționale: masă, talie, sex, vârstă, indice de performanță etc.

**Material și metodă:** În experiment am folosit un număr de 75 șoareci rasa Wistar, dintre care 30 femele și 45 masculi, pe care i-am împărțit într-un lot martor de 15 subiecți (8 masculi și 7 femele) la care am efectuat doar laparotomie și un lot de studiu (60 specimene, 37 masculi și 23 femele) la care s-a efectuat anastomoza gastrojejunală în vederea inducerii lezării esofagului prin conținut mixt gastro-duodeno-intestinal, lotul de studiu fiind ulterior împărțit în mai multe subploturi, subiecții din primul subplot (10 specimene, 5 masculi și 5 femele) neprimind nici un fel de medicație iar cei din celelalte subploturi primind IPP (13 specimene, 9 masculi și 4 femele), antioxidanți (13 specimene, 9 masculi și 4 femele) sau inhibitori COX (13 specimene, 8 masculi și 5 femele). Pe durata a 8 luni am sacrificat indivizi din fiecare grup, studiind macroscopic și microscopic leziunile întâlnite. În plus față de aceste date morfologice s-a dozat TNF $\alpha$  în serul subiecților, înainte de efectuarea intervențiilor chirurgicale și înainte de sacrificare, urmând a face corelații între valorile acestei citokine și modificările patologice macroscopice și histologice.

### **Concluzii**

1. Complicațiile esofagitei produc alterarea stării generale a animalului de experiență.
2. Evoluția modificărilor histopatologice în agresiunea esofagiană la șobolanul Wistar este către esofagită, chiste scuamoase subepiteliale, hiperkeratoză, metaplazie intestinală fără

displazie, metaplazie intestinală cu displazie de grad scăzut sau ridicat, adenocarcinom esofagian.

3. Fenomenul de cromodacrioree este un indicator al severității evoluției subiecților, pe modele inductive animale ale esofagitei și ale complicațiilor acesteia.

4. Concentrația TNF $\alpha$  este semnificativ crescută la subiecții cu esofagită și complicații ale acesteia, precum și la pacienții cu masa crescută, de la valoarea de 28,35 pg/ml observându-se cu frecvență mai mare cazurile de complicații ale esofagitei, iar de la valoarea de 36,95 pg/ml, complicații severe de tipul MI și AC.

5. Fenomenul de cromodacrioree se corelează cu concentrații crescute de TNF $\alpha$ .

6. Cromodacrioreea este corelată și cu prezența leziunilor severe, complicații ale esofagitei: MI și AC, atât macroscopic cât și histopatologic, astfel încât cromodacrioreea poate fi considerată un indicator al severității esofagitei și a complicațiilor sale.

7. Conținutul gastro-intestinal deversat la nivelul esofagului este factorul de risc independent cel mai puternic pentru declanșarea esofagitei de reflux (OR – 7,5).

8. Tratamentul cu IPP reduce semnificativ riscul de apariție a esofagitei de reflux, cât și a metaplaziei intestinale și a adenocarcinomului esofagian.

9. Tratamentul cu substanțe antioxidante nu are efect favorabil pe modelele inductive animale de esofagită.

### **Studiul 3: Eficiența pe termen scurt a inhibitorilor de pompă de proton în modificarea gradului de displazie și a expresiei genice în esofagul Barrett**

**Aprecieri introductive:** Inhibitorii de pompă de protoni (IPP) au fost considerați încă de la descoperirea posibilității blocării chimice a ATP-azei K/H dependente (etapa finală a secreției de hidrogen ion în lumenul gastric) la sfârșitul anilor '70 și de la apariția lor pe piață la sfârșitul anilor '80, standardul de aur în tratamentul medicamentos al ulcerului gastric și duodenal precum și al afecțiunilor gastroesofagiene acid-dependente, cum e și cazul BRGE. Rolul lor capătă valențe din ce în ce mai multe prin prisma anumitor studii de dată recentă care îi creditează ca având capacitatea de a opri evoluția naturală a gradului displaziei, limitarea extinderii în suprafață și lungime a metaplaziei și chiar reducerea riscului de progresie a esofagului Barrett către status-ul displazic.

**Scop:** Urmărirea validării efectelor benefice în administrarea de scurtă durată a IPP asupra esofagului Barrett în ceea ce privește aspectele endoscopice (extindere în suprafață, extindere în lungime de la linia Z, regresie completă, modificările de nuanță etc.), histologice (modificarea gradului displaziei, regresia metaplaziei etc.) și genetice (modificări ale expresiei genelor p53 și ki67 estimată după colorații imunohistochemice cu anticorpi marcați cromatic împotriva produșilor genici ai acestora) după administrarea IPP.

**Material și metodă:** S-au inclus în studiu 32 pacienți (14 femei și 18 bărbați) cu vârste cuprinse între 30-80 ani, nou depistați cu esofag Barrett evidențiat endoscopic și confirmat histopatologic, cu diverse grade de displazie sau fără displazie. Pacienții au primit pe durata a două luni doze maxime de IPP, respectiv omeprazol (Omeran<sup>R</sup>. Europharm SA, Romania) 2x20 mg/zi, iar după această perioadă au fost din nou supuși unei explorări endoscopice cu prelevare de biopsii din zona de metaplazie. În acest mod am făcut comparații între aria de metaplazie evidențiată cu ocazia primei endoscopii și aria prezentă la cea de a doua endoscopie, urmărind cu ajutorul softului Image J modificarea în extindere a zonei metaplazice după tratamentul de scurtă durată cu IPP. S-a comparat totodată aspectul histopatologic inițial și gradul de displazie inițial cu situația histopatologică prezentă la sfârșitul perioadei de două luni de administrare a IPP, precum și schimbările în expresia genelor p53 și ki67, estimate prin decelarea imunohistochemică a produșilor genici în preparatele histopatologice.

## **Concluzii**

1. Tratamentul cu omeprazol este eficient în reducerea și chiar dispariția simptomatologiei digestive la pacienții cu EB.
2. Tratamentul cu omeprazol nu a redus semnificativ statistic aria metaplaziei intestinale, în schimb a scăzut incidența displaziei de orice grad.
3. În EB se întâlnește o expresie crescută a proteinei mutante p53 și a produsului genic ki67.
4. Tratamentul cu omeprazol a redus semnificativ statistic expresia p53 aberantă și ki67.
5. Nivelurile PCR la pacienții cu EB se corelează cu prezența displaziei de orice tip, cu expresia crescută a p53 mutante și ki67.
6. Tratamentul cu omeprazol poate reduce concentrațiile PCR.

## **Studiul 4 : Aportul ecografiei în diagnosticul și cuantificarea refluxului gastroesofagian**

**Aspecte introductive:** Importanța suprimării refluxului patologic la pacienții cu esofag Barrett este o etapă terapeutică esențială care nu mai are nevoie de nici un argument în favoarea ei. Tot de importanță crucială este însă și urmărirea ameliorării sau dispariției refluxului la pacienții cu esofag Barrett care primesc IPP sau au fost supuși chirurgiei pentru corecția condițiilor predispozante pentru RGE (hernie hiatală) sau au urmat un tratament non-farmacologic (regim igienico-dietetic, reducerea masei corporale la obezi etc). Tendința actuală este de a evidenția RGE cu metode cât mai puțin invazive sau iradiante, în concordanță totuși cu capacitatea lor de a avea o sensibilitate și o specificitate crescute.

**Scop:** Scopul prezentului studiu este să definească rolul explorării ultrasonografice în caracterizarea RGE la pacienții cu EB și să compare această metodă cu metoda scintigrafică, intrată deja în uzul general pentru acest scop. Totodată am făcut corelații între datele furnizate de explorările paraclinice și cadrul simptomatologic evaluat prin ultimul chestionar de reflux intrat în uz până la data actuală, respectiv chestionarul GERDQ – 2009.

**Material și metodă:** Am inclus în studiu un grup de 30 pacienți (12 femei și 18 bărbați) nou diagnosticați cu EB, cu diverse grade de displazie sau fără displazie, care au primit anterior tratament cu IPP doar în perioadele simptomatice, ocazional sau cu durata de 6 săptămâni sau mai mult. Aceștia au fost inițial supuși endoscopiei digestive superioare cu prelevarea de biopsii din zona esofagiană suspectată ca fiind esofag Barrett și prin aceasta am avut diagnosticul de esofag Barrett cu sau fără displazie de grad înalt sau scăzut. În continuare, aceștia au efectuat o scintigrafie esofagiană în vederea detectării RGE și apoi au fost supuși unei explorări ultrasonografice. Totodată, au completat chestionarul GERDQ pentru a putea evalua componenta simptomatologică.

## **Concluzii**

1. Subiecții de sex feminin au prezentat reflux esofagian mai sever, comparativ cu cei de sex masculin.
2. Scintigrafia de reflux esofagian cuantifică severitatea refluxului esofagian în concordanță cu scorul GERDQ.
3. Severitatea refluxului esofagian, așa cum este descrisă de ultrasonografia esofagului distal, este corelată cu scorul GERDQ.
4. Ultrasonografia esofagiană și scintigrafia de reflux esofagian sunt metode imagistice ce produc rezultate înalt superpozabile.
5. Sensibilitatea și specificitatea scintigrafiei și ultrasonografiei sunt aproximativ similare pentru RGE.
6. Pacienții cu reflux mai abundent demonstrat scintigrafic au utilizat în mai mare măsură tratament înaintea diagnosticării EB.
7. Severitatea refluxului estimată prin scintigrafie, ecografie și chestionar GERDQ nu este corelată cu prezența EB sau cu gradul de displazie al acestuia.



Teza cuprinde 512 cote bibliografice recente. Cercetarea s-a concretizat prin apariția a 7 articole din tematica tezei (prim autor, dintre care 4 strict din contribuțiile personale) și a unei monografii (unic autor). Ca și contribuții personale menționăm studiul epidemiologic pe o cazuistică vastă așa cum se întâlnește într-un centru de gastroenterologie cu adresabilitate regională întinsă (studiul 1), realizarea unui model animal de EB care compară în același timp eficiența chimioprofilaxiei și corelează aspectele lezionale cu concentrațiile TNF $\alpha$  (studiul 2), corelarea aspectelor histopatologice cu markeri genetici și concentrațiile PCR alături de utilizarea unui soft pentru compararea și măsurarea ariilor metaplazice, în cadrul studiului efectelor pe termen scurt a IPP (studiul 3), compararea metodelor ecografice și scintigrafice în evaluarea RGE și coroborarea acestor metode cu chestionarul de reflux GERDQ 2009 (studiul 4).

## CURRICULUM VITAE

**Nume:** SĂRACI

**Prenume:** GEORGE VASILE

**Adresa:** România, Cluj Napoca 400027, strada G. Barițiu nr. 2 ap 8

E-mail: gsaraci@yahoo.com

Telefon: 0722/789337; 0264/594851

**Data și locul nașterii:** 6 ianuarie 1978, Cluj Napoca

**Cetățenie:** română

**Naționalitate:** română

**Stare civilă:** necăsătorit

### Studii

1984-1988 Cluj Napoca, Școala generală nr. 2 – “Ioan Bob” (ciclul primar)

1988-1992 Cluj Napoca, Școala generală nr. 2 – “Ioan Bob” (ciclul gimnazial)

1992-1996 Cluj Napoca, Liceul Teoretic “Nicolae Bălcescu” – secția uman – profil limbi moderne spaniolă-engleză (șef promoție 1996)

1997-2003 Cluj Napoca, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, secția Medicină generală

Ianuarie 2004 – iulie 2006 – Medic rezident specialitatea Radiologie – Imagistică medicală

Iulie 2006-decembrie 2006 – Medic rezident specialitatea Pneumologie

Ianuarie 2007-iulie 2011- Medic rezident specialitatea Medicină internă

Martie 2011- Medic specialist Medicină internă

Noiembrie 2004 Doctorand bugetar la forma fără frecvență, domeniul Medicină (Gastroenterologie), sub îndrumarea Prof. Dr. Oliviu Pascu

### Cursuri. Specializări. Competențe. Rezultate.

- Infecții oportuniste ale adultului infectat cu HIV – 04.08.2005 (6079/19.08.2005)
- Consilieri pentru testarea HIV – 11.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Prevenirea transmiterii HIV în practica medicală 09.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Rolul medicului obstetrician în prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV – 06.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Rolul medicului infecționist în prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV – 08.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Rolul medicului neonatolog în prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV- 06.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Consilierea HIV la femeia gravidă – 05.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Rolul medicului de familie în prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV- 05.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Noțiuni generale despre HIV/SIDA 04.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Patologia pancreatică (cod 92) 20-21.05.2004 (9786/21.05.2004)
- Electrocardiografie clinică (cod 42) 01.04.-29.04.2008 (4473/12.05.2008)
- Cursul EMCB etapa IV 01.04-30.09.2007 (401/5.12.2007)
- Cursul EMCB etapa VI 01.12.2008-31.01.2009 (138/1.03.2009)
- Cursul EMCB etapa V 01.11-31.12.2009 (126/1.03.2009)
- Endoscopie digestivă superioară diagnostică și terapeutică (cod 119) 03.12.-14.12.2007 (1299/18.12. 2007)
- Atestat de ultrasonografie generală sesiunea septembrie 2010 (seria C nr. 026900)

- Ultrasonografie generală modul I (cod 49) 05.01-13.02.2009 (1813/13.02.2009)
- Ultrasonografie generală modul II (cod 58) 05.10-13.11.2009 (420/13.11.2009)
- Certificat practică ultrasonografică februarie 2009-august 2010 (17315/30.08.2010)
- Concurs admitere facultate septembrie 1997 (media 9,46, poziția 34, clasament comun Medicină generală și Stomatologie) – bursă pe întreg parcursul celor 6 ani de facultate
- Examen licență septembrie 2003 (media 9,92)
- Lucrarea de diplomă “Manopere terapeutice endoscopice în pancreatita cronică” sub îndrumarea Conf. Dr. Marcel Tanțau (nota 10)
- Concurs național de rezidențiat 2003 (930 puncte din 940 posibile, poziția 467/970 promovați) ordin confirmare 85/14.12.2003
- Concurs național de rezidențiat 2006 (871 puncte din 950 posibile – poziția 44 din 1380 promovați – ordin confirmare 111/26 nov. 2006
- Examen medic specialist martie 2011 (media 8,99) – certificat seria S1 nr. 011047
- Atestat de competență lingvistică – Limba Spaniolă (punctaj maxim), Cluj-Napoca, iunie 1996 (seria A, nr 229364)
- Atestat de competență lingvistică – Limba Engleză (punctaj maxim) UMF Cluj-Napoca octombrie 2004
- Medic rezident pneumologie ordin 763/26.06.2006
- Vechime în domeniul medical: 8 ani

#### **Activitatea științifică**

- Prim autor la 14 articole (alte 7 în proces de recenzare), unic autor 2 monografii
- Recenzor științific Human & Veterinary Medicine – International Journal of the Bioflux Society

#### **Articole (prim autor)**

- Săraci G., Pascu O. Biologia celulară și moleculară a esofagului Barrett și a evoluției acestuia către adenocarcinom esofagian. Clujul Medical, 2008, LXXXI nr.1:25-32
- Săraci G., Pascu O. Implicațiile oxidului nitric în fiziopatologia sindromului hepatopulmonar. Clujul Medical 2008, vol LXXXI, nr.2:165-169
- Săraci G., Pascu O. Model experimental animal de tip inductiv, evolutiv și chimioprolifactic în esofagul Barrett. Clujul Medical, 2009, LXXXII nr.3:374-377
- Săraci G., Pascu O. Etiopatogeneza esofagului Barrett. Clujul Medical, 2009, vol LXXXII nr.4:463-468
- Săraci G., Ionuț D. Modificări ale reglării ciclului celular în esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagian. Clujul Medical, 2010, vol 83, nr.3:3899-393
- Săraci G., Ionuț D. Ecoendoscopia în pancreatita cronică, Medicina Modernă, 2010, vol XVII nr.5:245-249
- Săraci G., Ionuț D. Colangiopancreatografia de rezonanță magnetică în pancreatita cronică, Medicina Modernă, 2010, vol XVII, nr 12:634-638
- Săraci G., Săplăcan R, Ionuț D. Disfagia și patologia neurologică. Clujul Medical, 2011 vol 84, nr 1:14-18
- Săraci G., Florea A, Nicula G, Ionuț D, Pascu O. Eficiența pe termen scurt a inhibitorilor de pompă de protoni în esofagul Barrett, Medicina Modernă, 2011, vol XVIII nr.3:147-151
- Săraci G., Truța A. Ocular changes and approaches of ophtalmopathy in Basedow-Graves-Parry-Flajani Disease, Maedica – A Journal of Clinical Medicine, vol 6, no 2, 2011:146-152
- Săraci G., Vesa Ș.C, Pascu O. 2011. Epidemiologic aspects in esophageal pathology focusing on gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. HVM Bioflux 3(2):97-104

- Săraci G, Vesa Ș.C. Pascu O, 2011. The contribution of abdominal ultrasound in diagnosis and evaluation of gastroesophageal reflux. HVM Bioflux 3(2):126-132
- Săraci G, Truța A. Hyperechogenic Liver Lesion, Maedica- A Journal of Clinical Medicine, 2011; 6(9), 3:213-214
- Săraci G, Vesa Ș. C, Truța A, 2011 Proton pump – key cell element in acid related digestive disorders. HVM Bioflux 3(3):232-238.

**Cărți** (unic autor)

- Săraci G, Sindroame pediatrice, vol I, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, 2005, ISBN 973-693-106-4 (343 pagini)
- Săraci G, Aspecte actuale, conceptuale și experimentale în esofagul Barrett și boala de reflux gastroesofagian, Editura Napoca Star, 2011, ISBN 978-973-647-800-0 (244 pagini)

**Participări la manifestări și congrese naționale**

- Ecografia în practica clinică – Cluj Napoca 5 decembrie 2008 (6308/14.11.2008)
- Actualitate și perspective în terapia cu magneziu 24.05.2004 (184/25.05.2004) Cluj Napoca
- Sindromul metabolic de la teorie la practică. Cluj Napoca 27.03.2007 (155/27.03.2007)

**Participări la manifestări și congrese internaționale**

- International Course of Psychosomatic Medicine. Cluj Napoca 6.03.2007
- 2<sup>nd</sup> Romanian-Bulgarian Symposium of Internal Medicine (Hepatology) 4.10.2007
- 8<sup>th</sup> European Congress of Magnesium. Cluj Napoca, Romania, 25-28 mai 2004 (851/28.05.2004)
- 2<sup>nd</sup> International Symposium of Neurogastroenterology. 6 oct 2007 (16/6.10.2007)

**Burse:**

- Bursă Erasmus, 3 luni, Universitatea Zaragoza, Spania, 2003

**Limbi străine cunoscute:** spaniolă (foarte bine), engleză (foarte bine), franceză (satisfăcător)

**Membru al asociațiilor profesionale**

- Membru al Colegiului Medicilor din Romania (CLP CJ-0427)
- Membru al Societății Române de Cercetare a Magneziului (SRCM)

**“TULIU HAȚIEGANU”  
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
CLUJ-NAPOCA  
GENERAL MEDICINE FACULTY  
3RD MEDICAL CLINIC**

**PHD THESIS**

**EPIDEMIOLOGIC, ETIOPATHOGENETIC,  
EXPERIMENTAL AND CLINICAL –  
EXPLORATIONAL ASPECTS IN BARRETT’ S  
ESOPHAGUS**

**Abstract**

**Scientific coordinator  
Prof. Dr. OLIVIU PASCU**

**PhD candidate  
Dr. GEORGE SĂRACI**

**2011**

# Contents

Abbreviations.....	i
Contents.....	v
Introduction.....	vi

## REVIEW OF CURRENT LITERATURE

1. Barrett's esophagus.....	1
1.1. Definition.....	1
1.2. History.....	1
1.3. Epidemiology.....	4
1.4. Etiopatogeny. Physiopatology.....	4
1.5. Morfopatologia.....	16
2. Diagnosis of BE.....	18
2.1. Clinical diagnosis.....	18
2.2. Explorational diagnosis.....	19
2.2.1. <i>Radiologic exam</i> .....	19
2.2.2. <i>Endoscopic exam</i> .....	20
2.2.2.1. Esophagoscopy.....	20
2.2.2.2. Fluorescence endoscopy.....	23
2.2.2.3. Magnification endoscopy.....	23
2.2.2.4. Endoscopy combined with Ramman spectroscopy.....	24
2.2.2.5. Optic coherence tomography.....	24
2.2.3. <i>Esophageal clearance</i> .....	24
2.2.4. <i>Bernstein test</i> .....	24
2.2.5. <i>Esophageal scintigraphy</i> .....	25
2.2.6. <i>SPECT</i> .....	25
2.2.7. <i>Esophageal manometry</i> .....	25
2.2.8. <i>Aspiration of esophageal content</i> .....	26
2.2.9. <i>Esophageal pH-metry</i> .....	26
2.2.10. <i>Esophageal pH-metry combined with intraluminal impedance multicanalar monitoring</i> .....	26
2.2.11. <i>NO level</i> .....	27
2.2.12. <i>Synchrotronic radiation infrared microscopy</i> .....	28
3. Treatment.....	29
3.1. General measures.....	29
3.2. Pharmacologic treatment.....	29
3.3. Surgical treatment.....	32
3.4. Endoscopic treatment.....	33
3.4.1. <i>Photodynamic therapy</i> .....	33
3.4.2. <i>LASER therapy</i> .....	33
3.4.3. <i>Multipolar electrocoagulation</i> .....	33
3.4.4. <i>Plasma-argon coagulation</i> .....	34
3.4.5. <i>Endoscopic mucosal resection</i> .....	34
3.4.6. <i>RF ablation</i> .....	34
3.4.7. <i>Crioablation</i> .....	34
3.4.8. <i>US ablation</i> .....	35
3.4.9. <i>Multimodal therapy</i> .....	35
4. GERD – reflux esophagitis-intestinal metaplasia – esophageal adenocarcinoma sequence.....	36
4.1. Definition.....	36
4.2. Esophageal tumors.....	37
4.3. Incidence. Epidemiologic tendencies. Chemoprolifaxis approach. Evolutiv Premises.....	39
4.4. Cell and molecular biology of esophageal adenocarcinoma and of the transition from BE to adenocarcinoma.....	41

## ORIGINAL RESEARCH

1. Epidemiologic, ethiologic and evolutive aspects in esophageal pathology focusing on GERD and Barrett's esophagus .....	62
1.1. Introduction .....	62
1.2. Aim .....	62
1.3. Material and methods .....	64
1.4. Results .....	65
1.5. Discussion .....	81
1.6. Conclusions .....	84
2. Experimental, inductive, evolutive and chemoprophilactic animal muride model in BE.....	85
2.1. Introduction .....	85
2.2. Aim .....	86
2.3. Material and method .....	86
2.4. Results .....	107
2.5. Discussion .....	143
2.6. Conclusions .....	146
3. Short time efficiency of PPI in changing dysplasia grade and genic expression in BE.....	147
3.1. Introduction .....	147
3.2. Aim .....	148
3.3. Material and method .....	148
3.4. Results .....	155
3.5. Discussion .....	181
3.6. Conclusions .....	183
4. Role of ultrasonography in diagnosis and measuring GER. ....	184
4.1. Introduction .....	184
4.2. Aim .....	185
4.3. Material and method .....	185
4.4. Results .....	189
4.5. Discussion .....	213
4.6. Conclusions .....	215
5. General conclusions .....	216
Annexes .....	217
References.....	241

**Key words:** Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, metaplasia, dysplasia, adenocarcinoma, experimental models, epidemiology, genic expression, immunofluorescence, ultrasonography

**Abbreviations:** GERD = gastroesophageal reflux disease, BE = Barrett's esophagus, ESGE = European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Hp = Helicobacter pylori, BMI = body mass index, HH = hiatal hernia, SHH = sliding hiatal hernia, UDE = upper digestive endoscopy, IM = intestinal metaplasia, AC = adenocarcinoma, PPI = proton pump inhibitor, COX = ciclooxigenase, TNF $\alpha$  = tumor necrosis factor  $\alpha$ , CRP = C reactive protein.

## *Introduction*

BE represents an attractive pathology in current gastroenterology as a result of two fundamental reasons. Although we do not know its real prevalence, partially due to the large amount of asymptomatic cases, the wide spread of endoscopy lets us estimate that BE is a relative frequent condition up to 1% of endoscopies and up to 10-20% of the endoscopies performed in patients with GERD symptoms. The second argument of BE importance is its malignant potential, being classified among premalignant conditions, so the risk of a patient with BE to develop esophageal adenocarcinoma is 370 folds higher than in general population. In addition, esophageal adenocarcinoma has a poor prognosis, five years survival rate being less than 10% even in complete resectable tumors and the incidence of this type of tumor is augmented due to the increase of BE prevalence.

In BE, the normal squamous epithelium lining the esophagus till the gastroesophageal junction is replaced in certain regions of its distal end by columnar metaplastic epithelium more resistant to chlorhydro-peptic aggression having a variable insular, flame shaped, circumferential distribution or combination of these patterns. BE etiopathogenesis is not completely known. It is accepted the relationship between BE and severe and prolonged GER, although prolonged reflux, inferior esophageal sphincter incompetence and esophageal clearance alteration are present in patients with severe esophagitis but no BE, fact that suggests that other factors may be implicated. Practically, when focusing on the screening programme, it is mandatory to select from the group of patients with BE the persons at highest risk of malignization, in this direction nowadays being the degree of dysplasia. Because of parcelar pattern and unpredictable distribution of various types of metaplasia it is compulsory that the biopsies to be multiple and serial from all esophageal quadrants including samples of the squamous epithelium immediately above the Z line. Screening of BE is a current matter, especially from the view of cost – efficiency relationship. It is true that the number of cases of adenocarcinoma diagnosed during BE screening is small comparing with the series of adenocarcinoma diagnosed without a screening programme but in many situations tumor stage is lower in people subject to screening so, from this point of view, screening is absolutely necessary. We may discuss if the same vigilance must be present in any cases or must be adapted accordingly to the type of metaplasia, degree of dysplasia or to any other evolution markers.

The thematic motivation of current scientific initiative can be easily revealed. Relatively high frequency of GERD (symptomatic or not, with or without endoscopic signs), its virtual evolution towards intestinal metaplasia and esophageal cancer, multitude of pathogenetic, evolutive and therapeutic theories as well as the variety of endoscopic approaches and the use of new cell and molecular biology markers make from this area of esophageal pathology an exhaustive research field.

*The theoretical part* is structured into 4 chapters. The first one discusses general aspects of BE, reviewing the definition, epidemiology, etiopathogeny, physiopathology and morphopathology of this condition. The second chapter stresses upon clinical and paraclinical diagnosis of BE from the simplest to the most sophisticated diagnostic methods. Naturally, the third chapter describes the main current therapeutic options insisting on the lately acquisitions in endoscopic interventional approach. The last chapter intended to be a corollary of the issue encompassing the evolution of BE towards adenocarcinoma, the last subchapter being dedicated to the molecular and genetic changes accompanying this sequential transition.



*The special part of the thesis is also structured into 4 chapters.*

## **Study 1. Epidemiologic, etiologic and evolutive aspects in esophageal pathology focusing on GERD and BE**

**Introduction.** Among various sources from literature, BE is credited with a prevalence of 1%, being a frequent condition and a real problem of public health. Its prevalence rises up to 20% if we refer to population having GER. Multitude of conditions that induce GER, with or without morphologic stigmata, make from BE a result of a wide spectrum of conditions.

**Aim.** Current study proposes an epidemiologic and evolutive analysis of esophageal pathology in general and of BE and GERD in particular as well as an epidemiologic approach of esophageal cancer, stressing upon esophageal adenocarcinoma. We followed up the evolution patterns of short segment BE without dysplasia and with low grade dysplasia in a group of patients subject to screening according to the standards of EUROBA project of ESGE. We also studied the incidence of digestive and respiratory symptoms in patients admitted for surgical management of large HH as well as the endoscopic changes in patients with asthma.

**Material and methods.** We selected data from the endoscopic results registries, clinical examination files, histopathologic reports and histopathologic slides of patients examined between 2005, January 1<sup>st</sup> – 2007, December the 31<sup>st</sup>.

### **Conclusions.**

1. BE is a frequent condition as it is present in 2.2% of the patients who undergo UDE for various symptoms.
2. Most of the HH are small (29.5%) followed by medium size (6.7%) and large size (2.1%)
3. Among esophageal cancers, adenocarcinoma is the most frequent type followed by squamous epithelium cancer and other histologic forms.
4. The majority of cases of esophagitis belong to A-Los Angeles class followed by B, C, and D classes.
5. The age does not influence the on-set of BE but the male sex is implicated.
6. Reflux esophagitis is an important risk factor for BE.
7. Among various types of metaplasia, the most frequent was complete intestinal metaplasia followed by the complete and fundic type.
8. There is a positive correlation between high BMI and SHH as well as between female gender and SHH.
9. The size of SHH increases the severity of esophagitis as it was estimated by Los Angeles classification.
10. BE is more prevalent among patients with history of gastric surgery.
11. Hp is a protective factor for BE, the presence of Hp reduces the risk of BE up to 26%.
12. SHH is an important risk factor for reflux esophagitis.
13. Large size SHH may induce digestive, respiratory and mixed symptoms.
14. Patients with GERD have asthma related respiratory symptoms and PPI could reduce the severity of asthma.
15. For short segment BE there is no statistically significant association between the degree of dysplasia and the presence of esophagitis. There were no significant differences in time between the length and circumference of the lesion. There is a positive correlation between the severity of symptoms and the extension of esophagitis according to Los Angeles classification. There are significant differences of the degree of dysplasia in time, so the degree is rising during the first visits, then it remains unchanged.

## **Study 2. Experimental, inductive, evolutive and chemoprophylactic animal muride model in BE**

**Introduction.** For the majority of human diseases there have been imagined experimental animal models in order to induce certain pathology and to test various therapeutic resources. It is also the case of GERD and BE. The novelty we propose is to use a surgical montage in order to injure the esophagus and then to compare various substances capable of interrupting the pathogenic sequence towards adenocarcinoma.

**Aim.** Reproduction of GERD and its complications, particularly in Wistar rats following the natural causes of the disease in rat, evaluation of its evolution according to the use of chemoprophylactic methods and the correlation of various aspects with seric TNF $\alpha$ , clinical status, weight, length, sex, age, performance index ao.

**Material and methods.** We used 75 Wistar rats (30 females and 45 males) divided into a witness group of 15 individuals (8 males and 7 females) who underwent only laparotomy and suture and a study group (60 individuals – 37 males and 23 females) who underwent gastro-jejunal anastomosis in order to achieve esophageal injury by mixed gastro-duodeno-intestinal content. The study group was subsequently divided into other small groups: the first group (10 individuals, 5 males, 5 females) received no medication and the others received IPP (13 individuals, 9 males, 4 females), antioxidants (13 individuals – 9 males, 4 females) or COX inhibitors (13 individuals – 8 males, 5 females). During 8 months we sacrificed individuals from every group, performing morphological macroscopic and microscopic investigations. We have also measured serum TNF $\alpha$  of the specimens before surgery and before sacrifice, correlating its levels with morphological data.

### **Conclusions.**

1. Complication of esophagitis alters general status of the experimental animal.
2. In Wistar rat stadial histological changes as a result of the esophageal aggression are: esophagitis, subepitelial squamous cysts, hyperkeratosis, intestinal metaplasia without dysplasia, low and high-grade dysplasia, esophageal adenocarcinoma.
3. In experimental animal model of esophagitis and its complication, chromodacryorrhea is an indicator of the severity of individual status and evolution.
4. TNF $\alpha$  levels are significantly elevated in subjects with esophagitis and its complication, as well as in individuals with high weight. At the value of 28.35 pg/ml we noticed more frequent cases of complications of esophagitis and at the value of 36.95 pg/ml more severe complications like IM and AC.
5. Chromodacryorrhea is correlated with increased TNF $\alpha$  levels.
6. Chromodacryorrhea is also correlated with the existence of severe lesions, as complications of esophagitis (IM and AC) estimated from both macroscopic and microscopic point of view and consequently chromodacryorrhea could be considered an indicator of the severity of the esophagitis and its complications.
7. Gastrointestinal content discharged on the esophagus is the most powerful independent risk factor for the development of esophagitis (OR – 7.5).
8. PPI significantly reduce the risk of reflux esophagitis as well as the risk of intestinal metaplasia and esophageal adenocarcinoma.
9. Antioxidants do not have benefic effect in animal inductive models of esophagitis.

### **Study 3. Short time efficiency of PPI in changing dysplasia grade and gene expression in BE**

**Introduction.** PPIs have been considered since the discovery of the possibilities of blocking K/H ATP-ase in late 70's and market availability in late '80, the golden standard in the treatment of gastric and duodenal ulcer as well as of gastroesophageal acid related disorders as it is the case of GERD. Their role reaches nuances from the points of view of some recent studies that credit them as being capable of stopping the natural evolution of the degree of dysplasia, limiting the surface and length extent of metaplasia and even reducing the progression risk of BE towards dysplastic status.

**Aim.** Investigating the benefic effects of short time administration of PPIs on BE, concerning endoscopic (surface extension, length from Z line, colour changes, complete regression) histologic (regression of metaplasia, changes in the degree of dysplasia), genetic (changes in the expression of p53 and ki67, estimated by immunohistochemical coloration using chromatic antibodies against gene product) aspects.

**Material and methods.** We enrolled 32 patients (14 females and 18 males) aged between 30-80 years, recently diagnosed with BE demonstrated endoscopically and histologically with various grades of dysplasia or without dysplasia. Patients received maximal doses of PPI (omeprazole) during a period of 2 months and afterwards underwent another endoscopy with biopsy samplings. This way we compared the changes of metaplastic area extent using Image J soft, and the changes in dysplastic status as well as the modifications in p53 and ki67 expression.

#### **Conclusions.**

1. Omeprazole treatment is efficient in reducing and even the loss of the digestive symptoms in patients with BE.
2. Omeprazole treatment did not statistically significant reduce the metaplastic area, but reduced the incidence of dysplasia.
3. In BE we encountered an elevated expression of mutant p53 protein and of gene product of ki67.
4. Omeprazole treatment reduced significantly the expression of ki67 and of mutated p53.
5. In patients with BE, CRP levels are correlated with the presence of dysplasia and with the increased expression of aberrant p53 and ki67 gene products.
6. Omeprazole reduces the levels of CRP in patients with BE.

### **Study 4. Role of ultrasonography in diagnosis and measuring GER.**

**Introduction.** The importance of suppressing the pathologic reflux in patients with BE is an important therapeutic step that need no argument in its favor. Of great importance is also the following of suppressing or reducing of reflux in patients with BE who received PPIs, underwent surgery in the attempt of correcting predisposing conditions for GER (HH) or followed non-pharmacological treatment (diet, reducing body weight a.o.). The current tendency is to highlight GER with less invasive or irradiant methods concordantly however with their specificity and sensitivity.

**Aim.** To define the role played by ultrasonography in the characterization of GER in patients with BE and to compare this technique with the esophageal scintigraphy, a method already in general use for this purpose. At the same time we correlated exploration data with patients' symptoms as they were evaluated using the latest reflux questionnaire accepted for general practice, the GERDQ 2009 questionnaire.

**Material and methods.** We enrolled a group of 30 patients (12 females and 18 males) recently diagnosed with BE with various degrees of dysplasia or without dysplasia, who received PPIs occasionally during symptomatic periods or received a standard treatment during 6 or more weeks. Patients underwent UDE with sample prelevation from the esophageal area endoscopically suspected as BE, esophageal scintigraphy which detected GER and abdominal ultrasonography for the same purpose. Patients also filled in GERDQ 2009 questionnaire.

**Conclusions.**

1. Female patients had more severe reflux than male patients.
2. Reflux scintigraphy quantifies the severity of GER concordantly with GERDQ score.
3. The severity of GER estimated ultrasonographically is correlated with GERDQ score.
4. Esophageal scintigraphy and ultrasonography are imagistic techniques with highly concordant results.
5. Sensitivity and specificity of scintigraphy and ultrasonography are almost similar for GER.
6. Patients with more abundant reflux during scintigraphy used more often medication prior to the diagnosis of BE.
7. The severity of GER estimated by scintigraphy, ultrasonography and GERDQ score is not correlated with the presence of BE or dysplasia's degree.

The thesis includes 512 references from the recent literature. The research is materialized with the publishing of 7 articles from the subject of the thesis (first author, 4 articles strictly from personal contributions) and a monograph (unique author). As personal contributions we mention an epidemiologic study containing a large amount of cases, performed in a high area of addressability gastroenterology centre (study 1), the accomplish of an animal model of BE which also compares efficiency of chemoprophylaxis and correlates lesional data with TNF $\alpha$  levels (study 2), correlation of histologic data with genetic markers and levels of CRP together with the use of a computer soft to compare and measure the metaplastic areas (study 3) and the comparation of scintigraphy and ultrasonography in the assessment of GER and the correlation of these data with GERDQ 2009 reflux questionnaire score (study 4).

## CURRICULUM VITAE

**Surname:** SĂRACI

**First name:** GEORGE VASILE

**Address:** Romania, Cluj Napoca 400027, 2, G. Barițiu street

E-mail:gsaraci@yahoo.com

Phone: 0722/789337; 0264/594851

**Date and birthplace:** 1978, January, the 6<sup>th</sup>, Cluj Napoca

**Citizenship:** Romanian

**Nationality:** Romanian

**Marital status:** single

### Education:

1984-1988, General School no 2 “Ioan Bob”, Cluj Napoca – Primary school

1988-1992, General School no 2 “Ioan Bob”, Cluj Napoca – Secondary school

1992-1996 “Nicolae Balcescu” Highschool Cluj Napoca – foreign languages Spanish-English (1996 valedictorian/ head of promotion)

1997-2003 “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca – Faculty of General Medicine

January 2004 – July 2006 – Resident MD in Radiology and Medical Imaging

July 2006 – December 2006 – Resident MD in Pneumology

January 2007 – July 2011 – Resident MD in Internal Medicine

March 2011 – MD Senior doctor in Internal Medicine

November 2004 – Ph D student budget without frequency in Medicine (Gastroenterology) (Scientific coordinator Professor Oliviu Pascu, MD, PhD)

### Courses. Specializations. Competences. Results.

- Opportunistic infections in adults infected with HIV– 04.08.2005 (6079/19.08.2005)
- Counseling for HIV testing – 11.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Prevention of HIV transmission in medical practice – 09.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Obstetrician`s role in vertical transmission of HIV – 06.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Infectionist`s role in vertical transmission of HIV – 08.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Neonatologist`s role in vertical transmission of HIV- 06.04.2005 (18286/19.08.2005)
- HIV Counseling in pregnant woman – 05.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Family doctor`s role in vertical transmission of HIV – 05.04.2005 (18286/19.08.2005)
- General notions on HIV/AIDS – 04.04.2005 (18286/19.08.2005)
- Pancreatic pathology (code 92) 20-21.05.2004 (9786/21.05.2004)
- Clinical electrocardiography (code 42) 01.04.-29.04.2008 (4473/12.05.2008)
- EMCB lectures stage IV 01.04-30.09.2007 (401/5.12.2007)
- EMCB lectures stage VI 01.12.2008-31.01.2009 (138/1.03.2009)
- EMCB lectures stage V 01.11-31.12.2009 (126/1.03.2009)
- Superior diagnostic and therapeutic digestive endoscopy (code 119) 03.12.-14.12.2007 (1299/18.12. 2007)
- Certificate of general ultrasonography – September 2010 session (C nr. 026900)
- General ultrasonography – module I (code 49) 05.01-13.02.2009 (1813/13.02.2009)
- General ultrasonography – module II (code 58) 05.10-13.11.2009 (420/13.11.2009)
- Certificate of practice in ultrasonography February 2009-August 2010 (17315/30.08.2010)

- University Acceptance Contest – September 1997 (Admission score 9,46, 34<sup>th</sup> position, common classification General and Dental Medicine) – scholarship during all 6 years of study
- National Licence Exam – September 2003 (admission score 9,92)
- Licence Thesis “Endoscopic therapeutic maneuvers in chronic pancreatitis” – scientific coordinator Senior Lecturer Marcel Tanțău MD, PhD (maximal score)
- Residency National Exam 2003 (930 points of 940 maximum, position 467 of 970) confirmation order 85/14.12.2003
- Residency National Exam 2006 (871 points of 950 maximum – position 44 of 1380) – confirmation order 111/26.11.2006
- Senior Doctor Exam – March 2011 (admittance score 8,99) – certificate S1 011047
- Certificate of language competence – Spanish (maximal score), Cluj-Napoca, June 1996 (A-nr 229364)
- Certificate of language competence – English (maximal score) UMF Cluj-Napoca October 2004
- Resident MD in Pulmonology – order 763/26.06.2006
- Seniority in medical field: 8 years

### **Scientific activity**

- First author – 14 articles (other 7 under peer-review process), unique author – 2 books
- Scientific reviewer – Human & Veterinary Medicine – International Journal of the Bioflux Society

### **Original Articles** (first author)

- Săraci G, Pascu O. Cell and molecular biology of Barrett esophagus and its evolution towards esophageal adenocarcinoma. Clujul Medical, 2008, LXXXI nr.1:25-32
- Săraci G, Pascu O. Implication of nitric oxide in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. Clujul Medical 2008, vol LXXXI, nr.2:165-169
- Săraci G, Pascu O. Inductive, evolutive and chemoprophylactic animal model in BE. Clujul Medical, 2009, LXXXII nr.3:374-377
- Săraci G, Pascu O. Ethiopathology of Barrett's oesophagus. Clujul Medical, 2009, vol LXXXII nr.4:463-468
- Săraci G, Ionuț D. Cell cycle regulation changes in BE and esophageal adenocarcinoma. Clujul Medical, 2010, vol 83, nr.3:3899-393
- Săraci G, Ionuț D. Endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. Medicina Modernă, 2010, vol XVII nr.5:245-249
- Săraci G, Ionuț D. Magnetic resonance cholangiopancreatography in chronic pancreatitis. Medicina Modernă, 2010, vol XVII, nr 12:634-638
- Săraci G, Săplăcan R, Ionuț D. Dysphagia and neurologic pathology. Clujul Medical, 2011 vol 84, nr 1:14-18
- Săraci G, Florea A, Nicula G, Ionuț D, Pascu O. Short time efficiency of PPIs in BE. Medicina Modernă, 2011, vol XVIII no.3:147-151
- Săraci G, Truța A. Ocular changes and approaches of ophthalmopathy in Basedow-Graves-Parry-Flajani Disease, Maedica – A Journal of Clinical Medicine, vol 6, no 2, 2011:146-152
- Săraci G, Vesa Ș.C, Pascu O. 2011. Epidemiologic aspects in esophageal pathology focusing on gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. HVM Bioflux 3(2):97-104
- Săraci G, Vesa Ș.C, Pascu O, 2011. The contribution of abdominal ultrasound in diagnosis and evaluation of gastroesophageal reflux. HVM Bioflux 3(2):126-132

- Săraci G, Truța A. Hyperechogenic Liver Lesion, *Maedica – A Journal of Clinical Medicine*, 2011 ;6(9), 3:213-214
- Săraci G, Vesa Ș. C, Truța A, 2011 Proton pump – key cell element in acid related digestive disorders. *HVM Bioflux* 3(3):232-238.

#### **Books** (unique author)

- Săraci G, Pediatric syndromes, vol I, “Iuliu Hațieganu” Medical University Publishing House, Cluj Napoca, 2005, ISBN 973-693-106-4 (343 pages)
- Săraci G, Current conceptual and experimental aspects in BE and GERD. Napoca Star Publishing House, 2011, ISBN 978-973-647-800-0 (244 pages)

#### **Attendances at national congresses and scientific manifestations**

- Ultrasound in clinical practice – Cluj Napoca, 2008, December, the 5<sup>th</sup>, (6308/14.11.2008)
- Advances and perspectives in magnesium therapy – 24.05.2004 (184/25.05.2004) Cluj Napoca
- Metabolic syndrome – from theory to practice. Cluj Napoca 27.03.2007 (155/27.03.2007)

#### **Attendances at international congresses and scientific manifestations**

- International Course of Psychosomatic Medicine. Cluj Napoca 6.03.2007
- 2<sup>nd</sup> Romanian-Bulgarian Symposium of Internal Medicine (Hepatology) 4.10.2007
- 8<sup>th</sup> European Congress of Magnesium. Cluj Napoca, Romania, 25-28.05.2004 (851/28.05.2004)
- 2<sup>nd</sup> International Symposium of Neurogastroenterology. 6.10.2007 (16/6.10.2007)

#### **Scholarships**

- Erasmus scholarship for 3 months, University of Zaragoza, Spain, 2003

**Spoken foreign languages:** Spanish (advanced), English (advanced), French (beginner)

#### **Member of professional organizations**

- Member of the Romanian College of Physicians (FPC CJ-0427)
- Member of the Romanian Society for the Study of Magnesium (RSSM)