

Oponentský posudek disertační práce

Časné neoplázie jícnu: etiologie, patofyziologie, patogeneze a léčba. Barrettův jícen a časný adenokarcinom jícnu

MUDr. Jana Krajčiová

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Školitel: prof. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF

Paní MUDr. Jana Krajčiová patří mezi přední gastroenterology mladší střední generace. Vybudovala si již mezinárodní renomé, což mimo jiné dokládají publikace ve významných časopisech s impaktovým faktorem.

Téma její disertační práce je velmi aktuální, a to hned z několika důvodů. Incidence a prevalence refluxní choroby jícnu, Barrettova jícnu i adenokarcinomu jícnu ve vyspělých zemích, včetně České republiky, stoupá. Patogeneze Barrettova jícnu není beze zbytku objasněna. K dispozici jsou nová mezinárodní doporučení (guidelines), která však dosud nejsou dostatečně implementována do běžné klinické praxe. Byly formulovány ukazatele kvality digestivní endoskopie, která mají za úkol mimo jiné zásadně snížit počet přehlédnutých lézí, zejména pokročilých. K dispozici jsou nové diagnostické nástroje, včetně metod umělé inteligence. Do klinické praxe jsou zaváděny nové léčebné metody.

Předložená disertační práce dr. Jany Krajčiové je vysoce nadprůměrná. Je zpracována na 117 stranách (včetně obrázků a grafů, tabulek a rozsáhlého písemnictví). Disertace je členěna do čtyřech souvisejících projektů, z nichž zejména část o aplikaci konfokální laserové endomikroskopie považuje oponent za excelentní.

V příloze disertace jsou čtyři původní vědecké práce (v plném textovém rozsahu), uveřejněné v prestižních zahraničních časopisech s impaktovým faktorem. Ve dvou těchto publikacích je dr. Krajčiová první autorkou a ve dvou spoluautorkou.

Disertační práce je napsána pěknou češtinou, čtivě, koncisně. Disertační spis má standardní členění.

V příloze disertace je dále uveden seznam 13 dalších publikací autorky, bez přímé souvislosti s vlastní disertační prací.

Komentář

Disertační práce je členěna do čtyř navazujících projektů.

První část disertace (projekt A) hodnotí krátkodobou a dlouhodobou účinnost a bezpečnost radiofrekvenční ablace u pacientů s neopláziami v terénu Barrettova jícnu. Hlavní předností této části je prospektivní sběr dat.

Druhá část (projekt B) hodnotí bezpečnost a diagnostický přínos konfokální laserové endomikroskopie. Tato část přináší řadu vlastních prioritních výsledků. Vysoké prediktivní hodnoty a shoda mezi konfokální laserovou endomikroskopií a histopatologickým nálezem jsou unikátní.

Třetí část (projekt C) posuzuje kvalitu a výtěžnost vzorků získaných různými typy bioptických klíštěk, což je velmi důležité pro klinickou praxi.

Čtvrtá část (projekt D) hodnotí aktuální riziko vzniku refluxní choroby jícnu de novo po dříve provedené POEM (perorální endoskopická myotomie pro achalázii). To má zásadní význam pro stanovení intervalů další dispenzarizace těchto pacientů.

Připomínky

Oponent nemá žádné připomínky nebo výhrady zásadního charakteru. Žádná z níže uvedených drobných poznámek či připomínek nikterak nesnižuje vysokou hodnotu předložené disertační práce.

Poznámky a drobné připomínky

- V úvodní části (str. 16) by mohlo být uvedeno, že vedle kyselého refluxu může být refluxát i smíšený nebo pouze alkalický (a jaké je v literatuře uváděné zastoupení těchto typů). Ve výčtu diagnostických metod chybí vyšetření extra-ezofageálního refluxu (pepsin ve slinách).
- V přehledu farmakologické léčby mohly být uvedeny také kombinované přípravky (např. hyaluronová kyselina a chondroitin sulfát) a dále sukralfát nebo algináty. Samostatnou částí měla být informace o farmakoterapii v těhotenství a laktaci.
- Role progenitorových buněk v patogenezi Barrettova jícnu by si zasloužila podrobnější objasnění a chybí zde literární odkazy (str. 27).
- Při chromodiagnostice kyselinou octovou nedochází k denaturaci (str. 29), ale k reverzibilní acetylaci buněčných proteinů (viz v přehledu např. *World J Gastroenterol* 2016; 22(25): 5753-5760).
- Místo "úmrtnost (mortalita)" je v kontextu disertace třeba na většině míst psát "smrtnost (letalita)", např. na str. 15 a dalších. Mortalita je počet zemřelých na 100 tis. osob všeobecné populace za rok, letalita je počet zemřelých z počtu nemocných.
- Místo "nesteroidní antirevmatika" je třeba psát "nesteroidní antiflogistika". Místo "aspirin" je třeba psát "kyselina acetylsalicylová".
- Ve výčtu léčebných metod mohly být alespoň zmíněny kryoterapie (v nových modalitách), fotodynamická terapie (byť dnes již téměř opuštěná) a některé další metody (endoluminální plastiky, endoskopické plikace, stretta, enteryx) s kritickým komentářem autorky.
- Hypotézy mohly být formulovány jako "nulové hypotézy", včetně vstupního předpokladu, zda je bude nebo nebude možno je zamítnout.
- V disertaci není uvedeno, z jakých finančních prostředků byly projekty podpořeny.
- U výsledků s nesignifikantrními rozdíly by bylo vhodné dopočítat chyby 2. typu beta.
- Věk pacientů je třeba zaokroulovat na celá čísla (nepsat např. 63,9 nebo 11,3).
- Seznam použité literatury se zpracován pečlivě, je zřejmé, že i této části disertantka věnovala velkou pozornost. Přesto však citace nejsou zcela jednotně. Místy jsou uvedeni tři autoři et al., jinde šest autorů et al. a u některých citací je uveden celý autorský kolektiv (až osm). Křestní jména autorů jsou někde uvedena ve zkratce a jinde vypsána celá.
- Rozsah použitých zkratk považuje oponent za příliš extenzivní, což místy snižuje snadnou pochopitelnost textu. Některé zkratky jsou neobvyklé, některé jsou ve vlastním textu použity jen ojediněle (např. SAP). Není vhodné použít dvě různé zkratky pro jednu entitu (např. GERD - RCHJ). Některé zkratky vysvětlené nejsou (např. GTPáza). Za nevhodnou považuji zkratku "GFS" (str. 32), protože gastrofibroskopie se v digestivní endoskopii nepoužívá již mnoho

let. Bylo by to také v kontradikci s požadavkem použití nejlepšího video-endoskopu s vysokým rozlišením a přídatnými funkcemi (str. 29).

- V úvodním poděkování mělo být poděkováno také patologům za histologické zpracování a hodnocení bioptických vzorků.

Dotazy

- Jaký je názor disertantky na roli chronické infekce *Helicobacter pylori* a indikaci eradikace u refluxní choroby jícnu, Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu? V literatuře není k této otázce jednotný názor. Na jedné straně jsou např. Maastrichtská doporučení [Gut 2017; 66(1): 6-30], na druhé straně zdrženlivý nebo negativní postoj jiných autorů [např. Cancer Res 1998; 58(4): 588-590; Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(3): 279-289; Helicobacter 2018; 23(4): e12504].
- Je třeba rozlišovat inkompletní intestinální metaplázii II. typu (s produkcí sialomucinu) a III. typu (s produkcí sulfomucinu)? Využívá disertantka histologické barvení komplexátovými solemi (high-iron-diamine) pro rozhodování ve své klinické praxi?
- V projektu A bylo nejmladšímu pacientovi 22 let. O jaký případ se jednalo?
- Jak autorka definuje "refrakterní Barrettův jícen"?
- V projektu A byla nejkratší doba sledování 2 měsíce (byť medián byl 27 ½ měsíce). Byla doba dvou měsíců dostatečná pro vyhodnocení dlouhodobého efektu léčby?
- V projektu A hiátová hernie nebyla rizikovým faktorem ani prediktorem pro perzistující nebo rekurentní intestinální metaplázii. U kolika pacientů byla axiální hiátová hernie (> 3 cm) v kombinaci s čistě biliárním refluxem? Ani v této podskupině to nepředstavovalo rizikový faktor?
- V projektu D: kolik pacientů mělo refluxní obtíže již před provedením POEM? Jaký u nich byl charakter refluxátu před POEM? U kolika nemocných této podskupiny trvaly refluxní obtíže i po provedení POEM?

Závěr

Předložená doktorská disertační práce je vysoce nadprůměrná, přináší řadu nových cenných poznatků, dokazuje schopnost disertantky soustavné samostatné a precizní vědecké práce. Dr. Krajčiová plně osvědčila tvůrčí výzkumné schopnosti. Práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci (podle § 47 Zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách), doporučuji ji proto k obhajobě a paní MUDr. Janě Krajčiové na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělit akademický titul doktor (ve zkratce Ph.D.).

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., FCMA
Ústav gastrointestinální onkologie
Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

25. listopadu 2022