

Oponentský posudek

Název práce: „Achalázie jícnu – etiologie, patofyziologie a léčba.“

Autor: MUDr. Zuzana Vacková, 1. LF UK Praha

disertační práce **MUDr. Zuzany Vackové**, studentky Doktorského studijního programu v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka na I. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze, na téma „**Achalázie jícnu – etiologie, patofyziologie a léčba**“ je napsaná v českém jazyce, má 89 stran včetně 135 literárních odkazů, 11 tabulek, 10 obrázků. 98 literárních odkazů je starších pěti let.

Disertační práce vychází z komentovaného souboru 3 původních klinických prací, které byly publikovány v kvalitních časopisech s IF vyšším než 3. Ve všech těchto publikacích má MUDr. Vacková první autorství. MUDr. Vacková dále dokládá dalších 8 publikací v časopisech s IF, kde je spoluautorem a 7 prací bez IF. Tyto práce nejsou podkladem uvedené disertační práce a s jedinou výjimkou souvisí všechny s jícnovou problematikou.

1. Objektivní a kritický rozbor disertační práce

Problematika achalázie je velmi specifickou oblastí gastroenterologie. Uvedené práce postihují důležité a dosud neprobádané aspekty tohoto onemocnění a jeho léčby. V teoretické části a zvláště pak v diskuzi autorka prokazuje vysokou erudici v daném tématu.

První práce je velmi obsáhlá (zařazeno 347 pacientů s achalázií a 815 kontrolních osob), multicentrická, srovnávací, mezinárodní studie, jejíž novum spočívá ve vztažení frekvence recentně poznané rizikové alely HLA-DQB1 pro achalázií k jednotlivým manometrickým typům achalázie. Ve studii byl mimo jiné potvrzen severo-jihní gradient rizikové alely, známý již z jiné studie, ačkoli výsledky mohou být mírně zkresleny různě vytvořenými kontrolními skupinami (ČR/SR - konsekutivní krevní dárci a Řecko –databáze vzorků pacientů z jiné populační studie). Frekvence rizikové alely byla nejvyšší u achalázie I. typu (27%) a nejnižší u achalázie III. typu (10,4%). Většina pacientů s achalázií neměla tuto alelu přítomnou (prevalence 18,4%) a genetický podklad většiny pacientů s achalázií zatím čeká na objevení. Jde o úctyhodnou práci, která přináší nové důkazy, že genetické pozadí bude u achalázie velmi pravděpodobně hrát významnou roli a to nejen při jejím vzniku, ale i ve výsledném fenotypu nemoci.

Druhá práce je retrospektivní analýzou 132 pacientů s achalázií, kteří úspěšně podstoupili perorální endoskopickou myotomii (POEM) na pracovišti autorky a byli sledováni po dobu 2-3 let. Na tomto souboru autorka s kolektivem dokumentuje excelentní bezpečnostní profil POEM a výjimečně dobrý krátkodobý až střednědobý léčebný výsledek (pokles Eckardtova skóre pod 3 u 93,4% po 12 měsících a u 84% po 24 měsících). Rekurence byla nejčastěji pozorována o I. typu achalázie. Znamou slabinou POEM je přítomnost gastroezofageálního refluxu, kterému se tato práce velmi věnuje. Je málo prací, které by měly tak dobře dokumentovaný reflux 3 měsíce po POEM (užita endoskopie, pHmetrie s impedancí, high resolution manometrie - HRM, RTG jícnu, dotazník kvality života a klinické zhodnocení). Incidence takto zjišťovaného refluxu je poměrně vysoká (37.6%) a abnormní pHmetrie byla přítomna dokonce u 41,5% pacientů. Naštěstí tíže refluxní ezofagitidy byla malá a symptomy jde dobře kontrolovat farmakologicky. Velmi zajímavé budou pak dlouhodobé výsledky této

studie, které dosud v literatuře chybí. Přínosná je i analýza učební křivky POEM s určením nutného počtu výkonů k ovládnutí této technicky náročné metody.

Třetí publikace je také retrospektivní a cílí na téma návratu peristaltiky jícnu po POEM. Jde o manometrickou studii na souboru 237 pacientů. Peristaltiku obnovilo po POEM jícnu de novo 22% pacientů. Klinický význam tohoto faktu byl shledán jako pravděpodobně zanedbatelný, nepodařilo se prokázat zlepšení vyprazdňování jícnu podle vyšetření RTG pasáže. Tento náález je vcelku očekávatelný, když provedená myotomie měla v průměru délku řezu 12cm a z toho cca 6-7cm je v distálním jícnu, který je pak funkčně vyřazený a nemůže se podílet na pasáži sousta do žaludku. Zda je tato peristaltika propulsivní by možná byly schopny zjistit nové manometricko – impedanční parametry, které ale v době zahájení studie ještě nebyly k dispozici. Je velmi zajímavé, že k tomuto faktu dochází a vyvolává to spekulace ohledně irreverzibility a vůbec patogeneze ztráty peristaltiky jícnu u achalázie. Práce velmi kvalitně dokumentuje, jak je POEM schopna dramaticky změnit vzorec hybnosti jícnu při HRM podle Chicagské klasifikace u většiny pacientů.

2. Aktuálnost tématu

Achalázie je onemocnění neznámé etiologie a POEM je stále nová a etablojící se metoda léčby. Výzkum v této oblasti je aktuální, práce navazují na současný stav poznání, rozvíjejí jej a přináší nové poznatky.

3. Zvolené metody a postupy zpracování

Komentované práce jsou vysoce kvalitně provedeny na předním českém pracovišti evropského formátu s letitou tradicí a erudicí v ezofagologii. Design studií je adekvátní, aby přinesl odpovědi na postulované klinické otázky, statistické metody zpracování dat jsou vhodně a pečlivě volené.

4. Splnění stanovených cílů, nejvýznamnější výsledky

Výsledky disertační práce MUDr. Zuzany Vackové rozšiřují naše znalosti o achalázii. Poprvé je u achalázie prezentována velmi rozsáhlá genotyp-fenotyp asociační analýza s robustními závěry pro danou rizikovou alelu. Dále je z mého pohledu významná detailní analýza postPOEM refluxu a účinnosti této terapie ve střednědobém horizontu. Tato práce při doplnění dlouhodobých výsledků tak, jak je postulováno na začátku v jejím cíli, má potenciál na další významnou publikaci, neboť dlouhodobé výsledky POEM a rizika s ním spojená jsou nyní při rozšíření této metody velmi diskutovaným tématem. Poslední komentovaná práce zase jednoznačně odpovídá na otázku, zda je eventuelní návrat peristaltiky po POEM klinicky významný pro pacienta, byť s negativním výsledkem.

Cíle stanovené na začátku disertační práce jsou jasně definovány a výsledky v závěru přesně formulovány.

5. Formální stránka

Po formální stránce je práce členěna standardním způsobem. Text práce je dostatečně srozumitelný a pečlivě zpracovaný.

6. Význam pro rozvoj vědního oboru a aplikace poznatků v praxi

Už jen přijetí do takto prestižních časopisů svědčí o kvalitě provedených publikací. Práce jako celek má nadstandardní kvalitu, posouvá vědění v daném tématu a některá zjištění jako např. učební křivka pro POEM lze přímo aplikovat v praxi.

7. Dotazy

K práci bych měl několik otázek, které by mohly být zodpovězeny při obhajobě:

- a) V teoretické části o achalázii na straně 22 je psáno, že CT nebo EUS má být provedeno vždy u manometrického nálezu tzv. obstrukce výtokové části ezofago-gastrické junkce (EGJOO). Názory se nicméně na potřebu dovyšetření EGJOO se mezi pracovišti liší, je toto doporučení u vás tak striktní nebo má své výjimky?
- b) Achalázie I. typu je považována za pokročilejší a agresivnější onemocnění oproti ostatním manometrickým typům. V práci je zmíněna myšlenka, že achalázie I. typu možná vzniká z achalázie II. typu, nicméně věkem byli pacienti s achalázií I. typu významně mladší (průměr 43 versus 49 let, $p=0,005$). Je pro tuto asociaci s věkem nějaké vysvětlení?
- c) Všiml jsem si, že frekvence alely C u achalázie I. typu je 2x vyšší u pacientů z ČR/SR a Řecka než u pacientů z Německa (36% a 32% versus 15%). Může se jednat o rozdíl daný slovanským a germánským genetickým základem?
- d) V práci zabývající se efektem POEMu mě zaujalo, že vzestup BMI 24 měsíců po POEM nebyl signifikantní (z 25,3 před POEM na 26). Při průměrném Eckardtovo skóre (ES) 7 bych čekal, že většina pacientů bude mít váhový úbytek před provedením POEM mezi 5-10kg a přes pokles ES se váhový přírůstek nekonal (podle vzestupu BMI odhaduji tak 2kg). Jak si to vysvětlujete?
- e) Achalázie jícnu je považována za prekancerózu (recentní metaanalýza – Tsutumi et al, 2017) s výrazně zvýšeným absolutním rizikem především pro spinocelulární karcinom ale i pro adenokarcinom. Po POEM se přidává u achalatiků ještě další prokancerogenní podnět v podobě gastroezofageálního refluxu. Doporučujete svým pacientům endoskopickou dispenzarizaci a v jakých intervalech?

8. Závěr

MUDr. Zuzana Vacková je na podkladě předložené práce velmi erudovanou lékařkou a nadějnou vědkyní. Věřím, že bude dále rozvíjet svou vědeckou aktivitu včetně prospektivních studií. Disertační práci doporučuji k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby **doporučuji bez výhrad** k udělení vědecké hodnosti Ph.D. dle platných zákonných norem.

V Plzni 6.11.2020

MUDr. Karel Balihar, Ph.D.
Odd. gastroenterologie a hepatologie, I. interní klinika
Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Univerzita Karlova

