

## Posudek oponenta habilitační práce

<b>Universita Karlova</b>	Lékařská fakulta v Hradci Králové
<b>Obor řízení</b>	Vnitřní lékařství
<b>Uchazeč</b>	<b>MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.</b>
<b>Pracoviště uchazeče</b>	Universita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ostravská universita, Lékařská fakulta Vítkovická nemocnice a.s. v Ostravě
<b>Habilitační práce (název)</b>	<i>Postavení endoskopických metod v léčbě časných kolorektálních neoplázií</i>
<b>Oponent</b>	Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
<b>Pracoviště oponenta</b>	II. interní klinika-gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc

### Text posudku

#### Rozsah práce a dokumentace:

Předložená habilitační práce je napsaná na 130 stranách. Součástí práce je také 17 in extenso článků, vztahujících se k tématu habilitační práce, publikovaných v časopisech většinou s IF. Práce je členěna klasicky tj. Obecná část na stranách 6-96, Vlastní práce „*Porovnání metody EMR a ESD v léčbě povrchových neoplastických lézí rekta analýzou dvou prospektivně vytvořených souborů nemocných*“ je na stranách 97- 107. Diskuse a závěry jsou na stranách 108-113. Literárních odkazů na stranách 114-130 je 209. Jsou recentní a odrážejí dramatický vývoj studované problematiky. Ve 41 případech jsou citováni naši autoři, z toho 8krát je autor habilitace prvním autorem citovaných prací a 5krát spoluautorem prací z jeho pracoviště. Už jen literární odkazy jsou odrazem systematického vědeckého zájmu MUDr. Urbana o danou problematiku, který vyústil časopiseckými publikacemi a napsáním předložené habilitační práce. Zcela mimořádně hodnotná je edukační úroveň textu. Nejen že je napsán kultivovaným, čtivým jazykem ale mimo nové vědecké poznatky odráží i vysokou pedagogické erudici MUDr.O. Urbana.

V práci jsou 13 tabulek, 51 barevných obrázků (hlavně endoskopických) a 3 grafy. Všechny vodně doplňují text.

#### Cíle práce:

Hlavním cílem práce bylo porovnání metody endoskopické mukózní resekce (EMR) a endoskopické submukózní disekce (ESD) v léčbě povrchových neoplastických lézí rekta. Hlavními sledovanými parametry, tedy parametry úspěšnosti srovnávaných metod bylo

dosažení: 1/ en bloc resekce, tedy kompletní resekce povrchové neoplázie v jednom bloku bez fragmentace – tento parametr posuzoval endoskopista, který výkon prováděl. 2/ R0 resekce, tedy kompletní resekce povrchové neoplázie v jednom bloku bez fragmentace ale navíc s nepřítomností neoplázie v horizontální a vertikální linii řezu resekátu (bezpečná vzdálenost 1 mm). Tento parametr vyhodnocoval histopatolog. 3/ výskyt perforace a lokální reziduální neoplázie (LRN), tj. průkaz přítomnosti neoplázie v místě – jizvě po předchozí EMR resp ESD..

Vytknuté cíle práce jsou u nás originální a výsledky lze srovnávat jen s výsledky zahraničních studií, hlavně japonských a korejských. Evropských je jen málo. Jde tedy o práci aktuální, obohacující mezinárodní gastroonkologii.

### **Zpracování tématu s ohledem na dosavadní stav dané problematiky:**

Nejdůležitějším prognostickým faktorem 5letého přežívání nemocných s kolorektálním karcinomem (KRK) je stadium, ve kterém byla nemoc diagnostikovaná. S ohledem na dramatický celosvětový nárůst incidence KRK je proto časná jeho diagnostika stěžejním úkolem současné gastroonkologie. Metody časně diagnostiky KRK byly a jsou intenzivně vyvíjeny, (například u nás habilitační práce D. Kohoutová - Hradec Králové: stanovení mitotické a apoptotické aktivity ve sliznici v jednotlivých stádiích kolorektální neoplázie), nicméně klíčovými stále je diagnostická ev. kurativní endoskopie a vyhledávání osob k tomuto výkonu. Tomu také odpovídá název předložené habilitační práce „Postavení endoskopických metod v léčbě časných kolorektálních neoplazií“.

V obecné části habilitační práce MUDr. Urban konsistentně a v míře potřebné k pochopení dalšího uvádí epidemiologii KRK, jeho rizikové a protektivní faktory, kolorektální kancerogenezi s ohledem i na kolorektální prekancerózy. Klíčovými daty Obecné části habilitace jsou morfologická (endoskopická) klasifikace a diagnostika povrchových neoplastických lézí kolorekta. Text je doplněn vlastní bohatou endoskopickou obrázkovou dokumentací. Příkladným způsobem jsou prezentovány a vlastními publikovanými zkušenostmi obohaceny metody vysokorozlišovací endoskopie s bílým světlem (HD-WLE), konvenční chromoendoskopie, virtuální chromoendoskopie, zvětšovací chromokoloskopie, (s klasifikací vzorků jamek (pit pattern dle Kuda), virtuální zvětšovací chromokoloskopie (nejčastěji Narrow Band Imaging – NBI s klasifikací podle Sana). Screening KRK, resp. dispenzární koloskopie hlavně u nás včetně aktuálního vyhodnocení výsledků - metoda TOKS byla v ČR zavedena v roce 2000 jako v 2. zemi na světě po SRN jsou nedílnou součástí habilitační práce. Klíčovým tématem Obecné části habilitační práce je endoskopická léčba kolorektálních neoplazií. Je pojednáno o všech metodách tj. snesení bioptickými kleštěmi, snesení horkými kleštěmi, snesení studenou polypektomickou kličkou, standardní endoskopické polypektomii (hot snare), ale s ohledem na horizontálně rostoucí léze (předmět vlastní práce) je text věnován hlavně EMR a ESD. Je rozvedena jejich metodika, včetně podmíněných personálních zkušeností s jejich prováděním, komplikace a dispenzarizace nemocných po výkonu. Vše je uváděno detailně a nahrazuje příslušnou část v metodice vlastní práce. Rovněž odkazy na publikované vlastní zkušenosti s těmito metodami jsou uvedeny v této části habilitační práce.

Krátce je rovněž zmíněná transmurální endoskopická resekce, o níž první domácí reference pocházejí z pracoviště dr. Urbana (6 nemocných R0 dosaženo u všech komplikace nebyly).

## **Kvalita dosažených výsledků a jejich rozbor v porovnání se současným stavem znalostí:**

### Metodika:

Do souboru léčených EMR bylo zařazeno 30 sousledných nemocných průměrného věku 66 r. (60 % muži), ošetřených v Centru péče o zažívací trakt ve Vítkovické nemocnici v Ostravě v období I/2010-XII/2011. Hlavním vstupním kritériem byla přítomnost horizontálně rostoucí léze v rektu. Hlavními vylučujícími kritérii byly předchozí pokus o endoskopickou léčbu stejné léze, přítomnost endoskopických známek hlubší submukózní invaze (sm 2-3) a polypózní syndromy. Do souboru léčených ESD bylo zařazeno 27 sousledných nemocných průměrného věku 68 r. (muži 74%) ošetřených na stejném pracovišti v době I/2013-XII/2014. Zařazovacími kritérii byly léze rekta velikosti nad 20 mm, indikované k endoskopické léčbě, které nelze odstranit „en bloc“ metodou EMR, tj zejména horizontálně rostoucí léze homogenního ngranulárního typu, přítomnost pit pattern Vi (irregular), karcinom se submukózní invazí, velká vpáčená léze, velká elevovaná léze podezřelá z karcinomu. Dále léze se submukózní fibrózou.

Metodu EMR prováděl jeden ze tří terapeutických endoskopistů s délkou praxe 8-20 roků. Asistovala jedna dvojice z týmu 6 endoskopických sester. Použita byla technika „lift end cut“. Metodu ESD prováděl jeden lékař s endoskopickou terapeutickou praxí 20 roků se zkušeností s endoskopickou léčbou takových lézí v žaludku.

Histologické vyšetření prováděla skupina 3 patologů s více než 10letou zkušeností s histologickým hodnocením endoskopických resektátů. K popisu resektátů byla používána revidovaná Vídeňská klasifikace nebo TNM klasifikace.

Po výkonech byli nemocní observováni na gastroenterologickém oddělení s kontrolou hlavně KO a CRP a pokud nenastaly komplikace byli z nemocnice propuštěni druhý pooperační den. Dispenzární koloskopie byla naplánovaná za 3 měsíce. Jizva po EMR resp. ESD byla diagnostikovaná jako lokální vyblednutí a vyhlazení sliznice s vymizelou vaskularizací užitím standardní nebo virtuální chromoendoskopie. Biopsie byla odebrána z jizvy, okolní sliznice a z dalších slizničních lézí podezřelých z LRN.

K statistickému zhodnocení byl použit chí-kvadrát, Fischerův exaktní test při statistické významnosti  $p=0.05$ .

### Výsledky:

Z hlavních výsledků vyjímám: Oba soubory tj. EMS i ESD nevykazovaly signifikantní rozdíly v poměru pohlaví (muži 18/20), velikosti lézí (nad 20 mm 25/23, nad 30 mm 17/12) a přítomnosti submukózně invadujících karcinomů (2/5). „En bloc“ resekce bylo dosaženo signifikantně častěji ve skupině ESD (21krát) tj.  $p \leq 0.005$ , zatím co užitím EMS jen ve dvou případech. Výskyt LRN byl vyšší ve skupině EMR (9krát/2krát)  $p = 0.017$ . Rozdíl ve výskytu perforací nedosáhl statistické významnosti (0/3)  $p = 0.099$ . Průměrná délka trvání výkonu EMS/ESD byla 32/176 min.

## **Vyhodnocení použitých metod a postupů a zhodnocení kvality práce:**

Jde o nadstandardně kvalitní habilitační práci na aktuální téma gastroonkologie jejíž výsledky jsou originální a v naší literatuře zatím nepublikované. Jsou zcela srovnatelné s výsledky evropských studií. Metoda EMS určená ke snesení povrchových lézí gastrointestinální trubice se záměrem diagnostickým a terapeutickým je užívána v různých modifikacích již 30 roků a i

u nás je s ní dostatek klinických zkušeností. Metoda ESD byla vyvinutá začátkem 21. století v Japonsku, jako alternativa chirurgické léčby časného karcinomu žaludku a i přes absenci randomizovaných studií je v této indikaci pevnou součástí terapeutického algoritmu a stejně tak v léčbě časného spinocelulárního karcinomu jícnu. Užití ESD v kolorektální onkologii je vnímáno v Evropě a USA kontroverzně, zejména pro technickou náročnost. V Japonsku je více než dvě stě center, která tuto metodu v indikaci kolorektální užívají. Právě úzká spolupráce autora habilitační práce s těmito pracovišti umožnila, že MUDr. Urban u nás jako první publikoval zkušenosti s metodou ESD v indikaci neoplázií žaludku i rekta a má zkušenost i s ESD v kolon.

Končízní diskuze s odvoláním na zahraniční studie je konstruktivně kritická k vlastním výsledkům, což zvyšuje vědeckou svědomitost a zodpovědnost MUDr. O Urbana. Závěry, které autor habilitace učinil na základě studie shrnul do těchto bodů:

1. Metoda ESD v rektu je v podmínkách ČR proveditelná s nulovou letalitou.
2. Největší přínos má ESD pro nemocné s karcinomem rekta stádia T1sm1, kteří se tak vyhnou chirurgickému řešení. V souboru bylo takových nemocných 15 %.
3. Metoda ESD dosahuje ve srovnání s metodou EMR signifikantně vyššího procenta „en bloc“ resekce a signifikantně nižšího výskytu lokální reziduální neoplázie.
4. Metoda ESD je provázena ve srovnání s EMR vyšším výskytem perforací, které se ale většinou vyřešily endoskopicky.
5. Presentované výsledky jsou srovnatelné s jinými z evropských center, ale jsou horší než v centrech japonských nebo korejských.
6. Metoda ESD by měla být centralizovaná v zařízeních personálně a technicky vybavených s vazbou na chirurgické zázemí.

Se všemi autorovými závěry recenzent habilitační práce souhlasí.

Součástí práce jsou rovněž články v časopisech s IF i nichž uvádím zejména: *Urban O, Kliment M, Fojtík P et al. High-frequency ultrasound probe sonography for colorectal neoplasia with superficial morphology: its utility and impact on patient management. Surg Endosc 2011; 25; 3393-3399.* *Urban O, Vitek P, Fojtík P et al. Laterally spreading tumors – experience based on 138 consecutive cases. Hepato-Gastroenterology 2008; 55; 351-355.* *Urban O, Kijonkova B, Kajzrlíkova IM et al. Local residual neoplasia after endoscopic treatment of laterally spreading tumors during 15 months of follow-up. Eur J Gastro Hepatol 2013.*

Metodika a statistické zpracování splňují všechna kritéria pro plauzibilitu studie.

Velmi hodnotnou součástí habilitační práce je přehled současné problematiky endoskopických metod v léčbě kolorektálních neoplázií, koncizně zpracovaný, ukazující na edukační dovednost autora habilitační práce.

### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

*Připomínky* technické ani věcné nemám. Mám však na autorku tyto dotazy.

- a. Autor habilitace je předním představitelem naší gastroenterologie, speciálně endoskopie. Jakou má on nebo jiní představitelé gastroenterologické nebo gastroonkologické společnosti vizi o vývoji metod časně diagnostiky KRK. Vyčerpala již endoskopie svůj potenciál a další zvyšování erudice nebude nutné rozšiřovat?

b. Jaká je konkrétní spolupráce s chirurgy na vašem pracovišti ve studované problematice?

**Závěr:**

Habilitační práce **MUDr. Ondřeje Urbana, Ph.D.** Postavení endoskopických metod v léčbě časných kolorektálních neoplazií **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 24. 7. 2017

.....

podpis