



Univerzita Karlova  
2. lékařská fakulta  
**Ústav anatomie**

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol, tel.: 257 296 230

přednosta ústavu: **Prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D.**  
tel.: 257 296 231, e-mail: david.kachlik@lfmotol.cuni.cz

---

## **Oponentský posudek** **habilitační práce MUDr. Stanislava Žiarana, PhD., MPH, FEBU**

Název práce: Karcinóm prostaty – dlhodobé nežiaduce účinky androgénnej depriváčnej liečby a nové biomarkery  
Autor: Stanislav Žiaran  
Oponent: David Kachlík

Habilitační práce MUDr. Stanislava Žiarana, PhD., MPH, FEBU, predstavuje svázaný rukopis o 132 stranách ve slovenském jazyce se slovenskými a anglickými texty jednotlivých monotematických prací ve formě článků přijatých v recenzovaných periodických, sborníku a knize.

Je psána jako soubor 10 monotematických prací (100 stran), jež vyšly v odborném tisku v letech 2009-2015 – 4x článek v recenzovaném časopise bez IF, 4x článek v recenzovaném časopise s IF (součet IF 7,394), 1x kapitola v knize, 1x kapitola v recenzovaném sborníku – doplněný o další 4 kapitoly, tedy o velice stručný úvod (½ strany), přehled problematiky věnovaný epidemiologickým trendům karcinomu prostaty (2 strany), etiologii karcinomu prostaty a rizikovým faktorům (3 strany), přirozený průběh onemocnění a nové nádorové márkry (5 stran), léčbu karcinomu prostaty (1 strana), androgenní depriváční léčbu (2 strany) a její nežádoucí účinky (4 strany), shrnutí a doporučení (2 strany), seznam použité literatury (11 stran citací domácí i zahraniční, knižní i časopisové literatury, celkem 111 položek) a souhrn výsledků a závěr (2 strany), bez obrazové přílohy.

Práce v úvodu vysvětluje od základu po detaily přehled problematiky karcinomu předstojné žlázy, počínaje epidemiologií, přes etiologii, průběh choroby i stanovení diagnózy pomocí zavedených i nových biochemických márkru. Ohledně přehledu léčby se zaměřuje pouze na androgenní depriváční terapii, její nežádoucí účinky a doporučení vyšetření a postupů, jak nežádoucí účinky monitorovat, jak je snížit či jak jim úplně předcházet.

Osobně zde postrádám krátkou zmínku o významu zobrazovací diagnostiky v diagnóze a léčbě karcinomu prostaty a stručný přehled celkové terapie mimo androgenní depriváční léčbu.

Výsledková část je tvořena souborem prací, které se postupně věnují přehledu androgenní depriváční léčby a jejím nežádoucím účinkům na kognitivní funkce mozku, kosterní soustavu (zejména na denzitometrické měření úbytku kostní hmoty a následnou léčbu) a metabolické změny (např. metabolický syndrom). V této části přináší práce první výsledky svého druhu na Slovensku, týkající se zjištění osteopénie u pacientů s nádorem prostaty před započítím androgenní depriváční léčby, zjištění výrazného poklesu kostní hustoty při podávání androgenní depriváční léčby a pomalého nástupu účinku antiresorpční léčby. Rovněž přináší první výsledky svého druhu na světě, a to odhalení přítomnosti zvýšené fibrinogenémie

v souvislosti s androgenní deprivací léčbou. Další přehledové práce shrnují dosavadní znalosti o využití nových biochemických markerů při diagnostice a léčbě karcinomu prostaty a epigenetických změnách.

Osobně postrádám za touto částí ještě stručnou diskuzi, protože autor často zmiňuje v textu rozporuplné nebo alespoň rozdílné výsledky některých studií, které by zasloužily hlubší analýzu a diskuzi, ačkoli by pak zřejmě délka textu výrazně (a možná i neúměrně narostla). Přesto by alespoň krátký text pomohl více ozřejmit oblasti, v nichž jsou závěry současného poznání nejednotné.

Práce jako celek tvoří pohled na androgenní deprivací léčbu a slouží jako podklad pro zlepšení klinické praxe, zejména zavedení biochemického skríningu a zahájení spolupráce s odborníky z oborů interního lékařství vedoucí k minimalizaci nežádoucích následků, a to ještě před zahájením této léčby. Je přehledná a srozumitelná pro čtenáře, díky detailní dokumentaci přivádí čtenáře až do velké hloubky poznání a přesto neopomíjí vytvoření dojmu z jako celku.

Po formální stránce je práce sepsána dostatečně dobře. K práci nemám jako oponent žádnou zásadní připomínku. Opakující se chyby jsou uvedeny zde:

- Poměrně časté chyby v interpunkci, zejména čárky oddělující vložené části vět nebo věty vedlejší, nekonzistentně se častěji chybný zápis procent („1%“) střídá s řidším správným zápisem („1 %“), chybná interpunkce na konci věty (zdvojená tečka – str. 11 a 12) a nepřesné použití spojovníků s mezerou („černo- bílý“).
- Protože ne každý čtenář je kvalifikovaným odborníkem v andrologii či urologii, měly by být:
  - při prvním použití všechny zkratky vysvětleny;
  - v textu při použití sérových či jiných hodnot látek uvedena referenční hodnota s rozpětím (např. PSA);
  - stručně přiblíženo Gleasonovo skóre.

Drobné nedostatky a dotazy pro autora jsou uvedeny níže:

- Strana 6, řádek 16-21 – Epidemiologie – Opravdu nejsou od roku 2012 ve světě, potažmo od roku 2009 na Slovensku, žádná dostupná data ohledně výskytu karcinomu prostaty?
- Strana 6, řádek 17 – není jasné, je-li karcinom prostaty opravdu na prvním místě, nebo je v pořadí až za nemelanomovými nádory kůže.
- Strana 8,10,11 – použita zkratka „PCa“ místo „CaP“.
- Strana 8, řádek 28 – co jsou to kritéria „Johns Hopkins“? Chybí vysvětlení nebo přímá citace.
- Strana 10, řádek 14 – bylo by dobře zde vypsát všechna benigní prostatická onemocnění.
- Strana 11, řádek 6 – ve slově „ $\alpha$ 1 antichymotrypsín“ chybí spojovník.
- Strana, řádek 7 – „BHP“ – zkratka není vysvětlena; rovněž termín „šedá zóna“ by měl být blíže objasněn.
- Strana 11, řádek 14 – „tPSA, fPSA“ – zkratka není vysvětlena.
- Strana 11, řádek 15 – „DRV“ – zkratka není vysvětlena.
- Strana 11, řádek 22 – termín „cut-off“ by mohl být nahrazen vhodným slovenským výrazem.
- Strana 12, řádek 8 – „PSA velocita“ – termín není vysvětlen.
- Strana 13, řádek 4 - „2,3- násobně“ by se mělo psát „2,3násobně“.

- Strana 13, řádek 17 – „hypermethylace“ – nahradit „-thy-“, kratším „-ty-“, jako v případě „metylace“ výše či níže v odstavci.
- Strana 13, řádek 27 – „DRE“ – zkratka není vysvětlena.
- Strana 15, řádek 7 – „LHRH“ – zkratka není vysvětlena.
- Strana 11, řádek 22 – termín „off label“ by mohl být nahrazen vhodným slovenským výrazem.
- Strana 16–17 – chybí informace o prevenci u neurokognitivních změn, poklesu kostní hmoty a rizika fraktur jako je zmíněná prevence u přechozích komplikací?
- Strana 17, řádek 24 a 26 – typografické chyby.
- Strana 17, řádek 28 – nahradit nesprávný termín „spinální kanál“ termínem „páteřní kanál / chrbticový kanál / vertebrální kanál / canalis vertebralis“.
- Strana 19–29 – časté typografické chyby v seznamu použité literatury.
- Strana 30, řádek 10 – „kognitivní systém“ v mozku není, lepší je výraz „kognitivní funkce“.
- Strana 51 – text je na celé stránce nečitelný.
- Strana 52 – řádek 5 a 11 – „štúdia“ – nejedná se o studii, ale jen o shrnutí (review).
- Strana 66,71,82,89 – všude chybí v krátkém přehledu informace o souboru (počet pacientů, věk).
- Strana 9, řádek 5 – chybí sloveso.
- Strana 103, řádek 4 – chybí sloveso.
- Strana 106–113 – typografická chyba: přepis řádku vpravo nahoře.
- Strana 114, řádek 9 – „štúdia“ – nejedná se o studii, ale jen o shrnutí (review).
- Strana 114, řádek 5 – „hyper a hypometylácia“ – lépe vypsát celé slovo.
- Strana 116 a 117 – typografická chyba: linky jsou přes text.

Tyto nedostatky nikterak nesnižují kvalitu práce a jedná se pouze o okrajové záležitosti, jejichž nápravu by bylo vhodné zohlednit při případné přípravě pro knižní publikaci.

Hodnocená práce odpovídá svým obsahem, rozsahem i zpracováním požadavkům kladeným na habilitační práci, je odpovídajícím způsobem seřazena a přináší původní výsledky. Autor prokázal schopnost kvalitní samostatné činnosti v oblasti vědecké a výzkumné práce.

Otázky na autora:

- Jaké jsou nové objevy a změny v poznacích za posledních 5 let?
- Co se za posledních 5 let podařilo do praxe opravdu převést?
- Používá se nějaká prevence u neurokognitivních změn při androgenní deprivací léčbě?

V souladu s pravidly habilitačního řízení doporučuji předloženou práci k obhajobě a doporučuji jmenovat Stanislava Žiarana docentem v oboru urologie.

V Praze 26.5.2020

Prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D.  
Ústav anatomie 2. LF UK v Praze