



**Univerzita Komenského v Bratislave**  
**LEKÁRSKA FAKULTA**  
II. gynekologicko-pôrodnická klinika  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava



**Oponentský posudok na habilitačnú prácu**

*Habilitant:* MUDr. Ján Varga, PhD., MHA

*Pracovisko habilitanta:* Gynekologicko-pôrodnická klinika UJPŠ LF a UN LP v Košiciach

*Názov habilitačnej práce:* Genéza ovariálneho karcinómu

*Odbor habilitačného konania:* 7.1.9 Gynekológia a pôrodnictvo

*Pracovisko, na ktorom prebieha habilitačné konanie:* Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta, Košice

*Oponent:* Prof. MUDr. Kamil Pohlodek, PhD., MPH

*Pracovisko oponenta:* Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, II. gynekologicko-pôrodnická klinika LFUK a UN Bratislava

Vážený pán dekan,  
vážený pán predseda habilitačnej komisie,

ďakujem Vám za dôveru pri výbere do funkcie oponenta habilitačnej práce pána dr. Jána Vargu. Po preštudovaní priloženej dokumentácie konštatujem, že habilitant spĺňa všetky kvalifikačné predpoklady pre habilitačné konanie v odbore 7.1.9 gynekológia a pôrodnictvo podľa rozhodnutia rektora č. 16/2017, ktorým sa určujú kritériá na získanie vedecko-pedagogických titulov docent a profesor na Univerzite Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach.

*1. Zhodnotenie významu a originality riešenej problematiky*

Ako autor sám uvádza v úvode, „nelichotivé štatistické parametre pomeru incidencie a mortality pri karcinóme vaječníka predstavujú jeden z najfrustrujúcejších momentov tohto ochorenia“. Nedávne výsledky globálnej WHO analýzy GLOBOCAN 2018 (autor ich v skratke uvádza na s. 17-18) sú toho dôkazom aj v časoch súčasnej modernej medicíny. Význam poznania genézy ochorenia v snahe zlepšiť jeho včasný záchyt a liečbu je preto nespochybniteľný. Autor zasvätil tejto neľahkej úlohe väčšinu svojej vedeckej práce, o čom svedčia o.i. aj jeho kvalitné originálne publikácie.

*2. Formálne zhodnotenie práce*

Predložená habilitačná práca vo všeobecnej úrovni hodnotenia spĺňa základné formálne kritéria vedecko-akademického textu. Jednoznačne rozlišuje výsledky jeho práce, doložené kópiami vlastných publikácií, a výsledky iných autorov, ktoré riadne cituje v literálnych odkazoch. Práca je prehľadne členená do 13 kapitol v celkovom rozsahu 150 strán s bohatým zoznamom referencií,

z ktorých drvivá väčšina je z poslednej dekády rokov. Prácu som si dôkladne preštudoval a priznám sa, že som nenašiel jediný preklep alebo gramatickú chybu. Za menej významnú považujem len občasnú absenciu označovania génov a anglických výrazov kurzívou. Odporúčam namiesto slova „metodiky“ používať nas. 52, 53, 74 a i. výraz „metódy“ (metodika je náuka o metódach...).

### 3. Úroveň rozpracovania teoretickej časti práce

Teoretická časť práce je v rozsahu 80 textových strán. Autor sa v tejto časti textu venuje etiopatogenéze ovariálnych nádorov pri rešpektovaní ich histo-patologickej klasifikácie. Sympatické je uvádzanie konceptu duálnej karcinogenézy epiteliálnych karcinómov s prihliadnutím na jeho poslednú revíziu, obohatenú o nové poznatky z molekulovej biológie nádorov, aj keď klinické štúdie zatiaľ nedefinovali jasný prognostický význam tohto delenia, až na serózne epitelové karcinómy (*high-grade vs. low-grade*). Nové molekulárno-genetické údaje, najmä tie, ktoré pochádzajú zo sekvenovania novej generácie (*next-generation sequencing*) identifikujú nové génové mutácie, z ktorých niektoré nemusia k nádorovému fenotypu vôbec prispievať. Z tohto dôvodu boli zavedené pojmy „*driver*“ (riadiace mutácie) a „*passenger*“ (doprovodné). Cieľom tohto konceptu je rozdeliť mutácie na tie, ktoré sa priamo podieľajú na karcinogenéze od tých, ktoré vzniknú len v dôsledku genetickej instability. Identifikácia „*driver*“ mutácii tak otvára nové možnosti cielej protinádorovej liečby.

Prínosom práce je v ďalšom kapitola o potrebe podrobného vyšetřovania vajíčkovodov v súvislosti s poznaním včasných prekursorov ako serózny tubárny intraepiteliálny karcinóm (STIC). Na s. 45 autor uvádza súčasné histopatologické kritériá pre diagnostiku STIC. Wu et al. (*J Pathol*, 2019) nedávno analyzovali genomickú mapu náhodných lézií tubárnych prekursorov vrátane signatúry *p53*, u STIC v dormantnom štúdiu (tzv. serózna tubárna intraepiteliálna lézia, STIL) a u proliferatívnej formy STIC u žien bez karcinómu vaječníkov alebo akejkoľvek rakoviny pomocou sekvenovania celého exómu. Zistili, že neaktívnemu STIL môže trvať dlhší čas (dve desaťročia alebo viac) do vývoja STIC, zatiaľ čo STIC môže prerásť do karcinómu za oveľa kratší čas (6 rokov). Toto by mohlo mať význam z hľadiska včasného záchytu ovariálneho karcinómu. Aj preto autor v kap.12 o aplikácii práce v klinickej praxi (s.128) odporúča histopatologicky vyšetřovať vajíčkovody podľa SEE-FIM protokolu (*Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End Protocol*).

V kap. 10.2 o chirurgickej prevencii sa autor o.i. zaoberá profylaktickou bilaterálnou adexektómiou u premenopauzálnych žien (s.120). Myslím, že by sa okrem citovania zahraničných prác hodilo spomenúť odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o štandardizácii genetickej diagnostiky syndrómu hereditárneho karcinómu prsníka a ovárií zo dňa 8.12.2017, v ktorom sú uvedené u nás platné odporúčania k profylactickej chirurgii u žien- nosičiek genetickej mutácií.

### 4. Vlastný súbor pacientok, experimentálno-klinická štúdia

Škoda, že autor túto kapitolu viac nerozvinul napriek tomu, že je v procese prípravy na publikovanie. Cytogenetická a histopatologická analýza súborov žien s benignou a atypickou endometriózou v súvislosti s ovariálnym karcinómom by si to rozhodne zaslúžila. Napr. na s.74 v podkapitole o experimentálnej PCR štúdiu bližšie nepopísal dôvod vyšetřenia transkripčnej aktivity vybraných génov *HIF-1A* a *CTNNB1*. Teória o bunkovej hypoxii a karcinogenéze a takisto o selekcii agresívnejších klonov nádorových buniek v podmienkach vnútronádorovej hypoxie sú v súčasnosti

vysoko aktuálne. Kolektív Biomedicínskeho centra SAV v Bratislave má celú radu originálnych objavov na tomto poli.

#### 5. *Otázka pre habilitanta*

Myslíte si, že by sa niektorý z v súčasnosti prebiehajúcich skríningových programov v SR dal využiť aj pre včasnú diagnostiku ovariálneho karcinómu?

#### 6. *Záver*

Habilitačná práca pána dr. Jána Vargu prezentuje analytické spracovanie problematiky genézy karcinómu vaječníkov. Je obohatená o vlastné originálne pozorovania, publikované v zahraničných žurnáloch s impakt faktorom. Autor v závere uviedol 13 odborných odporúčaní, aplikovateľných v klinickej praxi aj v našich podmienkach, čo v konečnom dôsledku má pomôcť predĺžiť život a zlepšiť jeho kvalitu ženám, trpiacim na toto zákerné ochorenie.

#### SÚHRNNÉ STANOVISKO OPONENTA:

Predložená habilitačná práca spĺňa požiadavky na uvedený typ kvalifikačných prác. Preto odporúčam, aby Vedecká rada LF UPJŠ v Košiciach po splnení všetkých ďalších náležitostí udelila MUDr. Jánovi Vargovi, PhD, MHA titul „docent“ pre odbor habilitačného konania 7.1.9 Gynekológia a pôrodnictvo.

v Bratislave, dňa 1.11.2020

Prof. MUDr. Kamil Pohlodek, PhD, MPH