

Doc. MUDr. Mikuláš Redecha, PhD., MPH.

Nemocnica Bory, Gynekologicko-pôrodnicko-neonatologická klinika

Ivana Kadlečíka 2, 841 03 Bratislava

---

**Posudok k habilitačnej práci**

**MUDr. Petry Bretovej Ph.D.**

s názvom

**Individualized Approach to Patients with Endometrial Cancer (a collection of annotated publications)**

## ÚVOD

Predkladaná habilitačná práca MUDr. Petry Bretovej je koncipovaná ako komentovaná práca k publikovaným vedeckým článkom zameraným na problematiku endometriálneho karcinómu, najmä na zlepšenie diagnostickej presnosti, molekulárnu stratifikáciu, uzlinový staging a prediktívne modelovanie. Tento formát umožňuje systematické zhodnotenie vlastnej publikačnej činnosti a jej reálneho prínosu pre klinickú prax. Endometriálny karcinóm predstavuje najčastejšiu gynekologickú malignitu v rozvinutých krajinách a jeho incidencia dlhodobo stúpa. Napriek tomu, že väčšina prípadov je zachytená v skorých štádiách, biologická heterogenita ochorenia vedie k významným rozdielom v prognóze. Správna riziková stratifikácia je preto kľúčová pre voľbu adekvátnej chirurgickej a adjuvantnej liečby.

## FORMÁLNA STRÁNKA PRÁCE

Habilitačná práca je spracovaná systematicky, prehľadne a logicky. Jednotlivé kapitoly nadväzujú na seba v prirodzenej postupnosti od teoretického rámca po syntézu výsledkov. Autorka jasne identifikuje jednotlivé publikované práce, uvádza ich metodiku, hlavné výsledky a vlastný podiel.

Štylisticky je text konzistentný, odborný a terminologicky presný. V niektorých pasážach by bolo možné ešte dôslednejšie oddeliť sumarizáciu výsledkov od ich analytického komentára. Práca je písaná v anglickom jazyku.

## OBSAHOVÁ ANALÝZA

Autorka koncipovala habilitačnú prácu ako komentovaný súbor práce, pričom zameranie jednotlivých kapitol rozdelila podľa témy samotných komentovaných článkov. V prvej časti hodnotí a analyzuje diagnostiku a skrining rakoviny endometria. Nasleduje kapitola s prácami venovanými molekulárnej klasifikácii a prognostickým parametrom. V 5. Kapitole sa venuje problematike lymfatických uzlín pri karcinóme endometria a

stagingu s tým spojeného a v kapitole 6 prediktívnym modelom. Samotné kapitoly sú členené logicky a prehľadne.

### Kapitola 1 - Aim of the Work

Autorka formuluje cieľ práce ako analýzu nástrojov vedúcich k presnejšej predoperačnej stratifikácii rizika pacientok s endometriálnym karcinómom. Zdôrazňuje potrebu integrácie molekulárnych, histopatologických a zobrazovacích údajov. Ciele sú relevantné, no ich ešte konkrétnejšie prepojenie na jednotlivé klinické rozhodovacie momenty (rozsah stagingu, adjuvantná liečba) by mohlo zvýšiť presnosť formulácie.

### Kapitola 2 – Introduction

Kapitola podáva ucelený prehľad epidemiológie, klasifikácie a terapeutických princípov. Autorka správne poukazuje na limitácie tradičného delenia na Type I/II a význam molekulárnej klasifikácie podľa TCGA a jej surrogate implementácie. Analytická rovina by miestami mohla byť hlbšia, najmä pri kritickom porovnaní jednotlivých rizikových stratifikácií.

### Kapitola 3 – Diagnostic and Screening

Autorka rozoberá úlohu transvaginálneho ultrazvuku, biopsie a rizikových faktorov malignity. Práce sa venujú najmä riziku malignity endometriálnych polypov a možnostiam genetického testovania.

Silnou stránkou je klinická aplikovateľnosť výsledkov. Diskusia by však mohla detailnejšie analyzovať inter-observer variabilitu ultrazvuku a praktické limity diagnostických metód.

### Kapitola 4 – Molecular Classification and Prognostic Markers

Táto kapitola predstavuje jadro práce. Autorka analyzuje implementáciu molekulárnej klasifikácie (POLE, MMR, p53) a jej dopad na presnosť rizikovej stratifikácie.

Publikované práce ukazujú zlepšenie presnosti predoperačného zaradenia do rizikových skupín. Treba však zdôrazniť, že časť dát vychádza z retrospektívnych a jednocentrických súborov, čo limituje ich generalizovateľnosť.

## Kapitola 5 – Lymph Node Staging

Autorka analyzuje sentinelovú biopsiu a faktory zlyhania mapovania. Práce majú vysokú klinickú relevanciu. Diskusia by mohla ešte detailnejšie formulovať praktický algoritmus rozhodovania pri bilaterálnom zlyhaní mapovania.

## Kapitola 6 – Predictive Models

Autorka prezentuje vývoj a externú validáciu modelu ENDORISK. Téma je perspektívna, avšak jej implementácia do bežnej klinickej praxe vyžaduje ďalšiu validáciu a štandardizáciu.

## Kapitola 7 – Discussion

Diskusia predstavuje syntézu všetkých tematických okruhov. Autorka integruje diagnostiku, molekulárnu klasifikáciu, uzlinový staging a prediktívne modely do jednotného konceptu personalizovanej medicíny.

Správne poukazuje na potrebu minimalizácie pod- aj nadliečby. Diskusia je odborná a konzistentná, miestami by však bolo vhodné ešte presnejšie oddeliť etablované postupy od perspektívnych konceptov vyžadujúcich ďalšiu validáciu.

## Kapitola 8 – Conclusion

Záver sumarizuje význam integrácie klinických a molekulárnych údajov. Autorka primerane reflektuje potrebu ďalších validačných štúdií.

## **PRIPOMIENKY**

Predkladaná habilitačná práca je odborne konzistentná a tematicky ucelená, napriek tomu si dovoľujem formulovať niekoľko poznámok, ktoré majú za cieľ prispieť k odbornej diskusii.

Prvou oblasťou je metodologický charakter prezentovaných dát. Viaceré publikované práce vychádzajú z retrospektívnych alebo jednocentrických analýz. Tento prístup je v klinickom výskume bežný a často nevyhnutný, avšak prirodzene prináša určité obmedzenia. Ide najmä o potenciálny výberový bias, heterogenitu populácie a limitovanú generalizovateľnosť výsledkov do širšieho, medzinárodného kontextu. V práci sú tieto limity zmienené, avšak ich systematickejšie rozpracovanie – napríklad explicitné pomenovanie typu biasu alebo porovnanie s multicentrickými kohortami – by ešte viac posilnilo metodologickú transparentnosť celej habilitačnej práce.

Druhou oblasťou je implementácia molekulárnej klasifikácie do každodennej klinickej praxe. Autorka presvedčivo dokumentuje jej prínos pre zlepšenie presnosti rizikovej stratifikácie, najmä pri integrácii POLE, MMR a p53 statusu. Zostáva však otázkou, do akej miery sú tieto závery aplikovateľné mimo špecializovaných centier s dostupnosťou štandardizovaného imunohistochemického panelu a genetického testovania. Podrobnejšia diskusia o ekonomických, organizačných a logistických aspektoch implementácie by mohla poskytnúť komplexnejší pohľad na reálnu využiteľnosť prezentovaných konceptov.

Osobitnú pozornosť si zasluhuje rozdiel medzi predoperačnou a definitívnou histologickou klasifikáciou. V klinickej praxi nie je zriedkavé, že predoperačná biopsia podhodnotí grading alebo rozsah invázie. Hoci práca pracuje s predoperačnou stratifikáciou ako s kľúčovým momentom rozhodovania, hlbšia analýza diskrepancií medzi bioptickým a definitívnym nálezom by ešte viac posilnila praktický rozmer práce.

V kapitole venovanej sentinelovej biopsii je presvedčivo prezentovaný posun od systematickej lymfadenektómie k menej invazívnemu stagingu. Napriek tomu by bolo možné detailnejšie rozpracovať algoritmus rozhodovania pri bilaterálnom zlyhaní mapovania, najmä v kontexte molekulárne definovaných rizikových skupín. Pre klinickú prax je totiž zásadné jasne vedieť, v ktorých situáciách je potrebné pristúpiť k systematickej lymfadenektómii a kedy je možné zvoliť konzervatívnejší postup.

Ďalšou oblasťou je implementácia prediktívnych modelov do rutinného klinického workflow. Autorka správne zdôrazňuje potrebu externej validácie modelov, čo predstavuje nevyhnutný krok pred ich širším zavedením. Diskusia by však mohla byť konkrétnejšia v otázke praktických aspektov – napríklad dostupnosti softvérových nástrojov, časovej náročnosti ich použitia alebo požiadaviek na šandardizáciu vstupných údajov. Bez týchto krokov môže byť implementácia modelov v širšom meradle limitovaná.

Napokon možno uviesť, že v niektorých častiach práce sa analytická rovina prelína so sumarizáciou publikovaných výsledkov. Ešte dôslednejšie oddelenie komentára autorky od deskriptívnej časti by mohlo zvýrazniť jej vlastnú interpretáciu a kritickú reflexiu dát.

Uvedené pripomienky nemenia celkovo vysokú hodnotu práce a neznižujú ju ako odborne relevantné a systematicky spracované dielo.

## **ZÁVER**

Habilitačná práca MUDr. Petry Bretovej, Ph.D. predstavuje systematicky spracované odborné dielo v oblasti onkogynekológie a preukazuje vysoký stupeň akademickej zrelosti. Dokumentuje jej vysokú vedeckú aktivitu a orientáciu v moderných koncepciách personalizovaného manažmentu endometriálneho karcinómu.

Habilitačná práca spĺňa všetky požiadavky kladené na habilitačné práce v odbore gynekológia a pôrodníctvo a miestami ju aj prevyšuje. Predkladanú habilitačnú prácu preto odporúčam na schválenie a ďalšie habilitačné konanie.

## **OTÁZKY PRE AUTORKU**

1. V ktorých konkrétnych klinických situáciách by mala podľa autorky molekulárna klasifikácia zásadne ovplyvniť rozsah chirurgického stagingu? Najmä ma zaujíma jej pohľad na hraničné prípady medzi nízkym a intermediárnym rizikom, kde môže mať molekulárny profil potenciál zmeniť rozhodnutie o rozsahu uzlinového vyšetrenia alebo indikácii adjuvantnej liečby.

2. Ako interpretuje autorka význam nízkoobjemového postihnutia sentinelových uzlín (mikrometastázy, izolované nádorové bunky) v kontexte molekulárne definovaných rizikových skupín? Domnieva sa, že molekulárny profil by mal modifikovať prognostický význam týchto nálezov, alebo by mali byť hodnotené nezávisle od biologického subtypu nádoru?

3. Aké kroky považuje autorka za nevyhnutné pre širšiu implementáciu prediktívnych modelov (napr. ENDORISK) do každodennej klinickej praxe? Ide podľa jej názoru predovšetkým o potrebu ďalšej externej validácie, alebo skôr o otázku štandardizácie vstupných parametrov a integrácie modelov do existujúcich klinických rozhodovacích algoritmov?

S úctou,

Doc. MUDr. Mikuláš Redecha, PhD., MPH.