

ABSTRAKT

Disertační práce MD. Liubov Kastnerové (dříve Kyrpychova) se zaměřuje na histomorfologické a molekulárně biologické vlastnosti vybraných kožních epiteliálních a neepiteliálních nádorů. Je strukturována jako komentář k 20 článkům publikovaným v průběhu čtyř let, které představují dokončené vědecké projekty v Ph.D. studiu. V osmi článcích je autorka první autor, ve zbývajících 12 pracích je spoluautorem. Doktorská dizertační práce je prezentovaná ve formě komentovaného souhrnu vlastních publikací a je rozdělena na kožní epiteliální a neepiteliální nádory.

První část, "Kožní epiteliální tumory", obsahuje 14 článků, které jsou členěny do dvou částí: adnexální tumory (9 článků) a léze z anogenitálních „mammary-like“ žlázek (AGMLG) (5 článků).

Z devíti článků týkajících se adnexálních nádorů je jich 5 zaměřeno na různé benigní a maligní adnexální léze s apokrinní nebo ekrinní diferenciací. Nové poznatky v této části zahrnují identifikaci dosud nepopsaných změn genu *MYBL1* v adenoidně cystickém karcinomu kůže a absenci delece lokusu 1p36 v tomto nádoru. Dále prokazujeme chybění korelace mezi buněčným složením a přítomností fúzí *CRTC1-MAML2* v hidradenom, absenci fúzí *CRTC3-MAML2* v tomto nádoru, a nové histopatologické znaky a translokace *NFIX-PKNI* v primárním kožním sekrečním karcinomu. Také jsme provedli první komplexní studii zahrnující analýzu HPV a prokázali jsme role *HRAS* a *BRAF V600* mutace v syringocystadenoma papilliferum nacházející se v anogenitální oblasti, která nikdy nebyla předmětem tohoto zkoumání v této lokalitě.

Jedním ze dvou článků o folikulárních nádorech je klinicko-patologická, imunohistochemická (IHC) a molekulárně biologická studie 22 případů bazocelulárního karcinomu s matrikální diferenciací. Nové poznatky zahrnovaly popis atypické matrikalní složky ve 2 případech a mutačního spektra v těchto vzácných variantách. Druhý článek je založen na IHC studii exprese *BAP1* v trichoblastomech a to jak solitárních, tak vícečetných, vyskytujících se v rámci mnohočetného familiárního trichoepiteliomu (MFT) / Brooke-Spieglerova syndromu (BSS).

Dva články jsou zaměřeny na sebaceozní nádory. Jedním z nich je největší série sebaceozních lézí s takzvanými organoidními rysy, jmenovitě s vlnitými, labyrintovými / sinusovými, karcinoidními a petaloidními vzory. Potvrdili jsme dříve navrhovanou hypotézu, že všechny tyto vzory představují variantu jednoho morfologického spektra. Nejistili jsme žádnou souvislost se syndromem Muir – Torre a ve většině případů, s novými údaji, jsme ne zjistili žádnou mismatched repair deficiency (MMR). Druhá studie o periokulárním sebaceozním karcinomu nachází nové rysy, které mohou být použity jako diferenciálně diagnostické vodítko, a to buňky s kvadratickým jádrem a tzv. „aplikaque“ pattern (peritumorální subnekróza periferně lokalizovaných neoplastických buněk).

Podsekcce o lézích anogenitálních prsních žláz obsahuje pět článků, které přidávají nová data týkající se jejich normální histologie, poskytují podrobný IHC profil AGMLG a demonstrují molekulární změny v lézích vyplývajících z AGMLG ve srovnání s homology prsu. Nová

data také zahrnují hloubku adnexálního postižení nádorovými buňkami při extramamární Pagetově chorobě (EMPD), což je velká série, která poskytuje praktické poznatky pro léčbu.

Druhá část, "Kožní neepiteliální nádory", zahrnuje pět článků, které jsou rozděleny do 3 podkategorií: lymfoproliferativní onemocnění, mesenchymální tumory a melanocytární tumory.

Jeden ze tří článků v podskupině lymfoproliferativních poruch představuje největší sérii kožních Hodgkinových nemocí, ve kterých poskytujeme prvopopis tzv. mumifikovaných buněk vyskytujících se v kůži u pacientů s tímto onemocněním. Z dříve publikovaných článků vyplývá, že tyto buňky jsou známy u onemocnění lymfatických uzlin, ale bývaly přehlédnuty v kožních biopsiích. Jejich přítomnost může sloužit jako vodítko k diagnóze. Zahrnuty byly také dvě kazuistiky. První z nich je mimořádný klinicko-patologický případ nedávno popsané varianty lymfomatoidní papulosity typu E. Druhým článkem je mimořádná kazuistika primárního kožního efuzního lymfomu (PEL) s neobvyklou intravaskulární prezentací v kombinaci s Kaposiho sarkomem (KS) postihujícím kůži, plíce a gastrointestinální trakt. V lézi jsme prokázali zárodečnou mutaci *FAM175A*.

V subsekcí melanocytárních nádorů jsou představeny dva články. V první práci autorka předkládá podrobnou patologickou studii o spitzoidních lézích s fúzí *ROS1* a nových fúzích tohoto genu. Studie také zahrnuje rozsáhlé genetické vyšetření jiných genů, s některými novými daty. Druhý článek je mimořádnou kazuistikou, která popisuje případ polypoidního atypického Spitzova nádoru s prominentní fibrosklerotickou stromální složkou, která obsahuje fúzi *CLIP2-BRAF*, která nebyla dosud publikována u melanocytárních lézí.

Jako reprezentativní entitu mezenchymálních nádorů autoři popisují série epitelioidních fibrózních histiocytomů, ve kterých byly nalezeny nové histopatologické znaky a nové fúze genu *ALK*.