

POSUDEK

Habilitační práce *"Morfologie, imunohistochemie a molekulární genetika v diagnostice renálních neoplázií"*

Autor: MUDr. Kristýna Pivovarčíková, Ph.D.

Předložená habilitační práce je sepsána ve formě komentovaného souboru celkem 28 vybraných publikací, uveřejněných v letech 2014 - 2021, z toho je 26 v mezinárodních odborných časopisech s faktorem impactu a 2 práce byly publikovány v tuzemském recenzovaném časopisu. Na 7 publikacích je předkladatelka habilitační práce uvedena jako první autor, na zbývajících jako jeden ze členů autorského kolektivu. Zaměření práce je monotematické, všechny komentované publikace se týkají různých diagnostických aspektů renálních neoplázií. Vzhledem k tomu, že onkologická problematika patří k nosným tématům současné medicíny, je téma habilitační práce nesporně velmi aktuální. Konkrétně u nádorů ledvin byla v uplynulých letech popsána řada nových jednotek a u již dříve popsaných typů renálních nádorů byly nově definovány některé vlastnosti důležité jak z hlediska diagnostického, tak z hlediska klinického. K základním diagnostickým přístupům u renálních nádorů patří metody histomorfologické a imunohistochemické, souhrnný pohled na význam uvedených metod uvádí první oddíl předložené habilitační práce. Pro přesné zařazení nádoru a definici nových jednotek jsou v dnešní době široce využívány i metody molekulární biologie, použití těchto metod je integrální součástí metodického spektra publikací uvedených v dalších oddílech habilitační práce.

Publikace, které jsou komentovány v habilitační práci, přinášejí řadu pozoruhodných výsledků i originálních pozorování získaných při řešení oponovaných grantových projektů UK, MŠMT, BTHA, EU, MZD a FN Plzeň.

K významným publikovaným výsledkům patří zejména:

Detailní analýza významu rozlišování jednotlivých subtypů papilárního renálního karcinomu podle jejich histomorfologických a imunohistochemických charakteristik a alterací vybraných genů s určením klinickopatologických vztahů a prognostického významu.

Určení významu detekce mutací *FH* genu pro odlišení fumarát hydratáza deficientního renálního karcinomu (FHRCC) od FH-like RCC a identifikace exprese PD-1 receptoru a PD-L1 v buňkách tohoto nádoru ve vztahu k možnému použití imunoterapie.

Zdůraznění přínosu molekulárně genetické analýzy pro přesnou klasifikaci renálního karcinomu připomínajícího Xp11.2 translokační karcinom a popis charakteristik odlišujících agresivní a non-agresivní translokační t(6;11) RCC, ke kterým patří věk nemocných, nekróza v nádoru, a amplifikace lokusu *TFEB*.

Upřesnění nálezu "low-grade" proliferace vřetenitých buněk (LG-SCP) ve světlobuněčném renálním karcinomu (CCRCC), která může být nesprávně považována za sarkomatoidní dediferenciaci. Bylo zjištěno, že CCRCC s LG-SCP nevykazují agresivnější chování než "konvenční" CCRCC.

Vyhodnocení významu Paneth-like buněk (PLC) ve světlobuněčném renálním karcinomu, které je zřejmě vyjádřením buněčné heterogenity v nádoru a nejspíše nemá vztah k agresivnějšímu chování.

Originální identifikace "high-grade" onkocytických renálních tumorů (HOT) jako nádorů s unikátní morfologií a specifickým imunofenotypem, které mohou představovat novou jednotku renálních neoplazií..

Detailní charakteristiky rozšiřujícího se spektra chromofóbního renálního karcinomu (ChRCC). Jedná se o ChRCC s papilární architektonikou, multicystickou variantu a chromofóbní karcinom s neuroendokrinními a neuroendokrinním podobnými vlastnostmi.

Zjištění, že na molekulárně genetické úrovni smíšený epitelový a stromální tumor (MEST) ledviny a cystický nefrom u pediatrických pacientů (PCN) nemají společné znaky. Z tohoto poznatku vyplývá doporučení používat termín "cystický nefrom" pouze pro pediatrické pacienty a nepoužívat tento termín u adultních MEST.

K předložené habilitační práci nemám žádné výhrady. Publikace, které jsou jejím podkladem, jsou kvalitní, uveřejněné v recenzovaných odborných časopisech a přinášejí významné poznatky o klinicky závažné skupině nádorových onemocnění, kterými nesporně nádory ledvin jsou.

Otázky:

1. Práce týkající se "high-grade" onkocytického renálního tumoru byla publikována v roce 2018 s tím, že se nejspíše jedná o novou jednotku. Jaká je v současné době situace s uznáním tohoto nádoru jako samostatné jednotky?
2. Existují v současné době nějaké nové poznatky týkající se histogeneze nebo mechanismu diferenciací u chromofóbního karcinomu s neuroendokrinními vlastnostmi?

Závěr: Předložená habilitační práce jak po stránce formální, tak po stránce obsahové zcela splňuje stanovené požadavky. Vzhledem k vynikající odborné úrovni jednoznačně doporučuji práci k obhajobě a zároveň doporučuji udělení titulu docent autorce.

V Praze, 30. 6. 2021

Prof. MUDr. Václav M
Ústav patologie UK-3.

Sc.
a