

OPONENTSKÝ POSUDEK

Název disertační práce: Chromofóbní renální karcinom

Autor: MUDr. Jiří Kolář

Předložená disertační práce je uspořádána podle obecně přijatých pravidel. Ve velmi obsáhlém 25 stránkovém úvodu je dopodrobna představena epidemiologie a uvedeny jsou základní údaje o incidenci nádorů ledvin, představena je historie klasifikace renálních neoplazií a jejich klasifikace současná (s důrazem na změny ve WHO klasifikaci 2022). Lehce nadbytečně a s tématem zcela nesouvisející je inkorporovaná část, kde autor konkrétně představuje jednotlivé vybrané entity epiteliálních renálních neoplazií (morfologie, imunohistochemie, molekulární-genetika, biologické chování, prognóza), velmi detailně je představen obecný staging a grading renálních karcinomů, komentovány jsou obecné prognostické faktory renálních karcinomů (část z nich však u ChRCC nelze uplatňovat). Relativně vhodně je zařazen i komentář o hereditárních syndromech asociovaných s výskytem renálních neoplazií, je však až zbytečně detailní a odbíhá od tématu práce, kterým je „Chromofóbní renální karcinom“. Stěžejní část úvodu práce se na 20 stranách textu již věnuje chromofóbnímu renálnímu karcinomu, opět s velmi podrobným úvodem zaměřeným zejména na histo-patologickou stránku léze a možnou asociaci s hereditárními syndromy, radiologické zobrazení ChRCC a komentovány jsou i možnosti léčby. Jako relativně málo vhodné shledávám začlenění konkrétních dat a výsledků deskriptivní statistiky Urologické kliniky FN Plzeň do závěrečné části tohoto teoretického úvodu.

Výzkumná část práce pak na pěti stránkách stroze shrnuje výsledky korelace různých morfologických subtypů ChRCC s klinickými výstupy u pacientů a je podpořena statistickými propočty a velmi vhodně doplněna přehlednými tabulkami.

V diskuzi se opět zbytečně a abundantně opakuje velká část údajů již zmíněná v předchozí části. Mimo to je do diskuze je zavzata i část velmi podrobně popisující jednotlivé morfologické varianty ChRCC. Dle mého názoru, by se tato část lépe vyjímalala buď v teoretickém úvodu či alespoň ve výzkumné části (jako specifikace materiálu a metod). V rámci diskuze by měl být prostor věnován jiným modalitám.

V závěru disertační práce jsou shrnuty získané výsledky, které dobře korelují již s dříve publikovanými daty. Autor shrnuje, že význam detailní histo-morfologické subklasifikace ChRCC z hlediska prognózy patrně nemá význam a vyzdvihuje nutnost budoucích dalších prací pro nastolení vhodného gradingového systému pro ChRCC. Dle mého názoru jsou však snahy o stanovení gradingového systému pro ChRCC zcela liché a jedinou správnou cestou se patrně vydal kolektiv autorů Ohashi a spol., kteří se místo na gradovací systém zaměřili na negativní prognostické znaky (tj. přítomnost nekrózy a sarkomatoidní diferenciaci) a jejich účinnost dostatečně statisticky podpořili. V následujícím seznamu použité literatury je celkem 242 článků, které byly citovány v textu. Dále je uveden i seznam všech publikací autora.

Mezi hlavní připomínky k předložené disertační práci patří značně zdlouhavý úvod, který s vlastním tématem práce v podstatě nesouvisí a dále výrazná histopatologická orientace práce, které je sice z pohledu patologa velice detailně uchopena, avšak pro chirurgický obor velice neobvyklá, ne-li až nadbytečná. Zároveň však je jak úvod, tak i netradiční histologické uchopení chirurgem/urologem relativně dobře zpracované a lze ho odůvodnit dlouhodobou úzkou spoluprací mezi Urologickou klinikou FN Plzeň a Šiklovým ústavem patologie FN Plzeň, na které se autor podílel. Vlastní výzkumná část je velice strohá, postrádám v ní např. implementaci výsledků podávané systémové onkologické léčby na průběh onemocnění u pacientů s agresivním průběhem chromofóbního RCC, event. detaily o chirurgické léčbě. Diskuze není zcela vhodně zvolená, jak již komentováno výše. Naopak velice kladně hodnotím autorovu excelentní práci s literaturou. Po formální stránce je práce v pořádku, jazykově na úrovni, s minimem překlepů. Výsledky byly publikovány v mezinárodním odborném časopise s faktorem impactu. Získané výsledky rozšiřují poznatky o ChRCC zejména na poli morfologie/patologie se snahou o implementaci těchto zjištění i do klinické praxe.

Otázky:

- 1) Diagnostika renálních tumorů se stává komplexní a komplikovanou, což odráží i stále se rozšiřující počet jednotek v rámci renálních neoplázií. Často však narážím na to, že onkolog velice nerad vidí jinou diagnózu u pacienta než „světlobuněčný renální karcinom“ a „papilární renální karcinom“, neboť pokud pacient s některou ze vzácných diagnóz vykazuje agresivní průběh onemocnění, bohužel, s ohledem na pojišťovny, onkolog nemůže indikovat léčbu, kterou by rád pacientovi nabídnul. Jak je tomu u diagnózy agresivně se chovajícího ChRCC?
- 2) Ve své práci citujete výsledky metaanalýzy autorů Zhang et al, kteří prokázali, že přítomnost nádorové nekrózy je signifikantně spojena s horší prognózou RCC. My jsme

však v naší práci (Peckova K, Martinek P, Pivovarcikova K, et al. *Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. Ann Diagn Pathol. 2017; 26:23-30*) o rozsáhle nekroticky a cysticky změněných PRCC ukázali, že ačkoliv je nekróza tradičně považována za negativní prognostický znak, u některých typů RCC to s největší pravděpodobností neplatí. Můžete detailněji popsat práci autorů Zhang a kol. a okomentovat náhled na přítomnost nekrózy v PRCC?

- 3) Kolik pacientů s hereditární formou ChRCC má v péči a jaký algoritmus pro záchyt těchto pacientů má nastavený Urologická klinika FN Plzeň?

Závěr:

Předložená disertační práce i přes výše zmíněné námitky splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální přijatá kritéria pro tento typ prací. Autor práce prokázal předpoklady k další samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci doporučuji k obhajobě. Zároveň doporučuji, i vzhledem k publikační historii uchazeče, aby byl autorovi předložené práce, po úspěšně provedené obhajobě, udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

Plzeň, 3. 1. 2023

Kristýna Pivovarcíková

Doc. MUDr. Kristýna Pivovarcíková, Ph.D.
Laboratoř speciální diagnostiky
Šiklův ústav patologie, Lochotín
FN Plzeň
Alej Svobody 80
30460, Plzeň