

SOUHRN

Cílem předkládané dizertační práce je představit moderní možnosti histopatologického vyšetření včetně imunohistochemických a molekulárních metod pro diagnostiku, prevenci a inovativní chirurgické přístupy v terapii prekancerózních lézí a maligních nádorů dolního ženského pohlavního systému (vulva, děložní hrdlo).

V *první části* dizertační práce jsme se zaměřili na zastoupení jednotlivých typů lidského papilomaviru (HPV) v nenádorových, prekancerózních a nádorových dlaždicobuněčných lézích vulvy, na odhad efektivity profylaktické vakcinace proti HPV a na zhodnocení účelnosti modifikace klasifikačního schématu vulvárních intraepiteliálních neoplázií (VIN). Analyzovali jsme spektrum typů HPV v jednotlivých histologických kategoriích vulvárních lézí a potvrdili správnost konceptu dvou nezávislých cest karcinogeneze v oblasti vulvy - HPV asociované a HPV negativní. Identifikovali jsme několik heterogenních skupin prekanceróz vulvy s variabilními HPV profily, u kterých může být aplikace nové revidované klasifikace VIN zavádějící pro odhad jejich biologického chování. Poukázali jsme též na fakt, že se úspěšnost profylaktického očkování proti HPV bude odvíjet od rozsahu zkřížené protektivity proti nevakcinačním typům HPV, které se v populaci České republiky ve zvýšené míře vyskytují ve srovnání s ostatními geografickými regiony.

Druhou část dizertační práce jsme věnovali hodnocení významu imunohistochemické detekce markerů p16^{INK4a} a CK 17 pro diferenciální diagnostiku dlaždicobuněčných proliferací děložního hrdla. Identifikovali jsme charakteristické p16^{INK4a} imunoprofilové lézí o dobře definovaném prekancerózním potenciálu a potvrdili, že difuzní p16^{INK4a} pozitivita je silně asociována s přítomností dysplastických změn a že silná intenzita reakce společně s posunem positivity do povrchových partií epitelu svědčí pro high grade skvamózní intraepiteliální lézi (HSIL). Na tomto podkladě jsme léze s nejistým prekancerózním potenciálem dříve diagnostikované jako atypická nezralá dlaždicobuněčná metaplázie (AIM) reklasifikovali do tří proporcionálních skupin, které biologickou povahou odpovídají HSIL, low grade skvamózní intraepiteliální lézi a nezralé dlaždicové metaplázii. Diagnostická kategorie AIM by proto již v současnosti měla být považována za obsolentní. Dále jsme poukázali na nízký diagnostický přínos imunohistochemického vyšetření CK 17 ve srovnání se stanovením markeru p16^{INK4a}.

Ve *třetí části* dizertační práce jsme posuzovali indikační kritéria a terapeuticko-diagnostické algoritmy pro provádění fertilitu šetřících a méně radikálních chirurgických výkonů u pacientek s časným stádiem karcinomu děložního hrdla. Používali jsme techniky peroperační chirurgické detekce a peroperačního histopatologického vyšetření sentinelové

lymfatické uzliny (SLN) s následným sériovým prokrajováním a imunohistochemickou analýzou. Prokázali jsme, že riziko nádorového postižení SLN roste se zvětšujícím se objemem nádorové tkáně a s hloubkou infiltrace stromatu děložního hrdla. Analogicky roste i riziko nádorového postižení parametří, které se navíc dramaticky zvyšuje při metastatickém postižení SLN. Negativita SLN je proto významným a klinicky relevantním prognostickým faktorem, na jehož podkladě lze snižovat radikalitu chirurgických výkonů užívaných v léčbě časných stádií karcinomu děložního hrdla. Obdobný terapeutický přístup lze po předchozí neoadjuvantní chemoterapii s úspěchem použít i u pacientek s hraniční velikostí karcinomu děložního hrdla, u kterých by primární fertilitu šetřící operace nebo méně radikální chirurgický výkon nebyly dříve indikovány.