

**Univerzita Karlova v Praze, Lékařská Fakulta v Plzni**

**Šiklův ústav patologie**



**Klinickopatologické a molekulárně genetické vlastnosti nádorů  
urogenitálního traktu**

Jindřich Branžovský

Doktorská disertační práce

Plzeň 2015

Obor: Patologie

Školitel: prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.

## **Předmluva**

Doktorská disertační práce je souhrnem komentovaných prací, na kterých se autor podílel. Začíná stručným přiblížením studovaného tématu klasifikace renálních karcinomů a jeho dosavadním vývojem. Zmíněny jsou rovněž obecné teoretické přístupy k problematice diagnostiky a léčby renálních karcinomů. Dále je uveden výčet laboratorních metod užitých při jednotlivých dílčích projektech. Většina prací, na kterých se autor podílel, byla publikována v mezinárodních patologických magazínech a jsou tedy psány v anglickém jazyce. Z toho důvodu také každému článku předchází stručné shrnutí jeho obsahu v jazyce českém. Práce je psána z pohledu patologa, nebylo však možné zachytit celkovou komplexnost, jaká nádory urogenitálního traktu provází. V žádném případě autor nechce upozadovat ostatní disciplíny, ani si nechce přivlastňovat myšlenky či zásluhy spoluautorů. V závěru se autor pokouší stručně shrnout další pravděpodobný vývoj a hodnotí přínos této práce k dané problematice.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, i že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi UK LF Plzeň.

V Plzni, 22. 7. 2015

## Abstrakt

Nádory urogenitálního traktu jsou velice různorodou skupinou lézí. V průběhu posledních 30ti let bylo vytvořeno několikero klasifikačních kritérií, které však nemohou plně pokrýt spektrum zejména ledvinných neoplázií, neboť se stále objevují nové, doposud neprozkoumané jednotky. Nejaktivnější institucí zabývající se nádory urogenitálního traktu je International Society of Urological Pathology (ISUP). V roce 2012 byla touto společností navržena zcela nová klasifikace, Vancouver Classification of Renal Neoplasia 2012, nahrazující až do té doby užívaný „zlatý standard“ WHO Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs z roku 2004.

Podobným způsobem, jakým je komplikovaná jejich diagnostika, je komplikovaná také léčba. V různém zastoupení jsou nejvíce užívány chirurgické operace, chemoterapeutika a radiační léčba. V současnosti je také velmi populární možností biologická cílená terapie. Od té se původně očekávalo, že bude mít výborné výsledky a pouze minimální nežádoucí účinky pro pacienty. Naneštěstí byly výsledky v jednotlivých případech značně variabilní. Dokud se nezjistí, jaká je příčina neúspěchu cílené léčby, je jedinou rozumnou možností pro patology přesná kategorizace a detailní popis nově definovaných nádorových jednotek.

Statisticky se opakovaně prokazuje, že Česká republika je celosvětově na přední místě ve výskytu ledvinných nádorů. Nejpravděpodobnějším vysvětlením se zdá být kombinace environmentálních příčin a vysoce specializované diagnostiky. I přes to může být diagnostický postup komplikován tzv. „pit-fall“ případy. V těchto situacích je morfologická stavba dvou či více nádorových jednotek vzájemně velmi podobná. Někdy je dokonce správné posouzení nemožné bez využití dalších, zpřesňujících vyšetření, jakými jsou například imunohistochemie nebo molekulární genetika.

Protože poznání na poli molekulární genetiky se neustále prohlubuje, je zcela zřejmé, že i léčba nádorů bude prováděna genetickou manipulací. Naneštěstí prozatím není jasné, s čím přesně by mělo být v každém konkrétním nádorovém genomu manipulováno. Z nádorové genetiky byl doposud odhalen pouze zlomek, takže zbývá ještě mnoho práce k vykonání. Takovýmto výzkumem, stejně jako důkladnou kategorizací, je však možné se zabývat pouze na místech, která dokáží nashromáždit dostatečně velký soubor tumorů a pseudotumorů týkajících se dané problematiky, včetně lézí raritních, doposud nedostatečně popsanych či zcela neznámých.

## Summary

Tumors of urogenital tract are a highly heterogeneous group of lesions. In last 30 years, there were several classifications, which couldn't fully describe all neoplasias, especially those arising in kidneys, because many newly discovered tumorous entities still emerge. The most active institution concentrating on tumors of urogenital tract is International Society of Urological Pathology (ISUP). In year 2012, there was suggested new classification criterias by this society, Vancouver Classification of Renal Neoplasia 2012, that substituted „the golden standard“ WHO Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs that was in use until this new classification.

As well as is diagnostics complicated, therapy of these tumors is also complicated in the same way. In some exchanging patterns main terapeutical procedures consist of surgical intervention, chemotherapy and radiotherapy. Biological targeted therapy is a treatment, that is very popular in these days. It was expected, that this treatment should have excellent results with only minimal unfavorable side effects for patients. Unfortunetly results highly varies from case to case. Until the reason of targeted therapy ineffectivity is discovered, there is only one reasonable option for pathologists: exact categorisation and precise description of newly discovered tumorous units.

Statistical results repeatedly show, that Czech Republic is at highest places worldwide in incidence of renal tumors. As the most probabl explanation seems to be combination of environmental causes and highly specialised diagnostics. Even that could be diagnostic process complicated so called „pit-fall“ cases. In these situations morphological structure of two or more neoplastic units closely resembl the other. In some ocasions precise diagnostic is even impossible without using other methods, that better clarify the nature of tumor, for example immunohistochemistry or molecular genetics.

Because discoveries on the field of molecular genetics is still much more in use, it seems only obvious, that even the treatment of tumors would be performed by genetical manipulation in the future. Unfortunetly it is not yet clear, what should be manipulated with. There has been discovered only slice from the whole problematics of tumoral genetics, so that meens lots of work to be done. This kind of resaech, as well as precise categorisation, is possible only at those places, that are capable of collecting realy large sum of tumors and pseudotumors, including leasions rare or new and yet not fully described.

## Obsah

1	Úvod.....	7
1.1	Historie klasifikací nádorů urogenitálního traktu.....	7
1.2	ISUP a budoucnost klasifikací nádorů urogenitálního traktu.....	7
1.3	Léčba .....	8
1.4	Problémy v diagnostice.....	8
1.5	Přehled použitých metodik a materiálu.....	9
2	Cíle práce.....	11
3	Publikované práce.....	12
3.1	Malobuněčný onkocytom s pseudorozetami: Histomorfologická, imunohistochemická a molekulárně genetická studie 10 případů.....	12
3.2	Translokační karcinom ledvin: „rosette forming,“ t(6;11), HMB45-pozitivní renální tumor: histomorfologická, imunohistochemická, ultrastrukturální a molekulárně genetická studie 4 případů.....	23
3.3	Využití molekulární genetiky v diferenciální diagnostice nádorů ledvin.....	35
3.4	Renální karcinom s ložisky napodobujícími renální angiomyoadenomatózní tumor/světlobuněčný papilární renální karcinom.....	44
3.5	Chromofobní renální karcinom – variabilita chromozomálních aberací a jejich vztah ke gradingovému systému dle Panera: vyšetření za pomoci aCGH a FISH u 37 případů.....	54
3.6	Změny napodobující buňky hibernomu (hibernoma-like) je mezi renálními karcinomy vzácným histopatologickým jevem.....	66
3.7	Hladkosvalové stroma renálních karcinomů je polyklonální a není součástí neoplastického procesu.....	77
3.8	Cystický renální onkocytom a tubulocystický renální karcinom: Morfologická a imunohistochemická srovnávací studie.....	86
3.9	Renální karcinom s hladkosvalovým stromatem – imunohistochemická a molekulárně-genetická charakteristika neobvyklé jednotky.....	115
3.10	Renální karcinom připomínající Xp11.2 translokační karcinom: Význam molekulárně genetického vyšetření kvůli přesné diagnóze.....	122
4	Bibliografické citace.....	133
5	Závěr.....	135

## Seznam použitých zkratk

aCGH – Array Comparative Genomic Hybridization (Komparativní genomová hybridizace na čipu)  
CGH – Comparative Genomic Hybridization (Komparativní genomová hybridizace)  
CRCC/CCRCC – Conventional Clear Renal Cell Carcinoma (Konvenční světlobuněčný renální karcinom)  
CCPRCC – Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma (Světlobuněčný papilární renální karcinom)  
FISH – Fluorescence In Situ Hybridization (Fluorescenční in-situ hybridizace)  
HUMARA – Human Androgen Receptor Assay (Analýza klonality pomocí lidského androgenu AR)  
ChRCC – Chromophobe Renal Cell Carcinoma (Chromofobní renální karcinom)  
IHC – Immunohistochemistry (Imunohistochemie)  
ISUP – International Society of Urological Pathology (Mezinárodní společnost urologické patologie)  
LOH – Loss of Heterozygosity (Ztráta heterozygosity)  
MIA – Antimitochondrial Antigen (Antimichondriální antigen)  
NOS – Not Otherwise Specified (Blíže neurčen)  
PGS – Paner Grading System (Grading systém dle Panera)  
PRCC – Papillary Renal Cell Carcinoma (Papilární renální karcinom)  
RAT – Renal Angiomyoadenomatous Tumor (Renální angiomyoadenomatózní tumor)  
RCC – Renal Cell Carcinoma (Renální karcinom)  
RCCSMS/RCCLS – Renal Cell Carcinoma with Smooth Muscle Stroma/Renal Cell Carcinoma with Leiomyomatous Stroma (Renální karcinom s hladkosvalovým stromatem)  
RO – Renal Oncocytoma (Renální onkocytom)  
TCRCC – Tubulocystic Renal Cell Carcinoma (Tubulocystický renální karcinom)  
TRCC – Translocation Renal Carcinoma (Translokační renální karcinom)  
UICC - Union Internationale le Cancer (Mezinárodní společenství pro rakovinu)  
VHL – von Hippel-Lindau  
WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

## 1 Úvod

### 1.1 Historie klasifikací nádorů urogenitálního traktu

„Nádory ledvin zahrnují až 2% ze všech lidských nádorů, se zhruba 190 000 nově diagnostikovanými případy každý rok. Objevují se ve všech oblastech po celém světě, hlavně v rozvinutých zemích. Etiologické faktory zahrnují environmentální karcinogeny (kouření tabákových výrobků) a faktory životního stylu, obzvláště obezita. Třebaže nádory ledvin mohou být kompletně odstraněny chirurgicky, hematogenní metastazování je časté a může se objevit již v časných fázích onemocnění. Schéma somatických mutací bylo u nádorů ledvin extenzivně zkoumáno a stalo se, hned po histopatologickém obraze, hlavním kritériem klasifikace. Nádory ledvin se také vyskytují v rámci některých vrozených nádorových syndromů včetně von Hippel-Lindauovi choroby.“ [10]

Těmito slovy byla uvedena kapitola věnovaná ledvinným nádorům ve WHO Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs z roku 2004 (WHO 2004), knize, která byla do nedávné doby považována za „zlatý standard“ klasifikačních kritérií. Třebaže od prvního popsání případu nádoru ledvin uběhlo již více než 200 let, skutečného důkladnějšího porozumění rozmanitosti těchto lézí bylo dosaženo až v posledních 30ti letech. [6] Právě poslední tři dekády byly ve znamení doslova raketového pokroku na poli technologií umožňujících mnohem detailnější studium aspektů známých, stejně tak i studium cest nových, do té doby zcela neprobádaných. Lepší porozumění morfologickým znakům, imunohistochemii, cytogenetice a molekulární patologii vedlo k rozšíření počtu nádorových jednotek, které v současnosti rozlišujeme. [17,29,32] První z klasifikací již zohledňující tyto „moderní“ vyšetřovací metody byla v roce 1997 vydaná The Heidelberg classification of renal cell tumours (Heidelberg 97) na základě výsledků z konference pořádané v Heidelbergu v roce 1996. Následující konference pořádaná v roce 1997 v Rochesteru (UICC=Union Internationale le Cancer) přinesla drobné úpravy oproti Heidelberg 97. WHO v následujícím roce publikovala Histological Typing of Kidney Tumours (WHO 98), která však nereflektovala ani jednu z předcházejících klasifikací (Heidelberg 97 a UICC). Díky tomu nebyla nikdy přijata patologickou veřejností. Tato publikace dostatečně nepokrývala spektrum lézí, proto byla klasifikace opět přepracována do prozatím poslední podoby WHO 2004. Je až neuvěřitelné, že v porovnání s World Health Organization Classification of Renal Tumors z roku 1981, která obsahovala 9 samostatných kategorií ledvinných neoplázií, bylo v edici z roku 2004 samostatných kategorií již 50. [10,21] I přes tento rozvoj další morfologické typy tumorů byly popisovány a v mnoha případech validační studie ukázaly, že mnoho z nich je hodno zařazení jako nové formy ledvinných neoplázií. [27]

### 1.2 ISUP a budoucnost klasifikací nádorů urogenitálního traktu

The International Society of Urological Pathology je mezinárodní profesionální organizace zabývající se subspecializací urologické patologie. [8] Tato společnost je uznávána jako mezinárodní referenční autorita a od svého ustanovení před více než 20ti lety zastává hlavní roli ve vyhodnocování navrhovaných standardů pro tumory močového ústrojí a mužského pohlavního systému. [7,28] V březnu 2012 byla uspořádána konference ve Vancouveru, na níž byly opět probrány nové poznatky a byla zde vytvořena nová klasifikace tzv. International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia (ISUP 2012, Vancouverská klasifikace). Této konferenci předcházela vyčerpávající práce členů skupiny zahrnující revize početných článků, vyhodnocování výsledků předkonferenčních pozorování a aktivní účast při diskusích a hlasování na konferenci samotné. [28] Kromě klasifikace samotné byly také diskutovány další postupy ve využití imunohistochemických metod v rámci diagnostiky. [25] Grading jednotlivých lézí

s přihlédnutím na možné prognostické faktory rovněž doznal řady připomínek, obzvláště pak možná pro/proti ve vztahu morfortypu k prediktivní hodnotě a gradingového systému dle Fuhrmanové. [2-5,12,15] Nové schéma se stalo základem pro chystaný „zlatý standard“ v klasifikacích ledvinných lézí WHO 2016, který je v těchto dnech ve finálních fázích příprav.

### 1.3 Léčba

Proč se tedy zabývat dalším rozvíjením již tak obsáhlého tématu? Při včasné diagnostice je léčba většiny lézí ledvin úspěšně řešitelná chirurgickým zákrokem. Ať se však jedná o kompletní nefrektomii či o pouhou parciální resekci, třebaže laparoskopicky provedenou, vždy půjde o značně radikální zásah do organismu. Chirurgická resekce sice vyléčí část pacientů s lokalizovaným renálním karcinomem, ale u 20-30% případů se nemoc znovu objeví nebo dojde k rozsevu metastáz. [22] Využití chemoterapeutických přípravků či radiačního záření se ukázalo jako neúčinné. S příchodem nového milénia se začal objevovat nový nadějný terapeutický směr tzv. „targeted therapy.“ Tato oblast výzkumu si získala velkou oblibu, neboť její hlavní myšlenka: „Rozpoznáme-li přesně genetický profil tumorózní masy, pak budeme schopni zacílit svou léčbu pouze na nádorové buňky a vyhneme se tak poškození zdravých tkání,“ byla nejen revoluční, ve své relativní jednoduchosti i teoretické dostupnosti, ale také velmi atraktivní v duchu lékařské zásady: „Při léčbě pacienta poškodit co nejméně.“ Největších pokroků bylo dosaženo u světlobuněčného renálního karcinomu (CCRCC), díky jeho dobře definované biologické podstatě patogeneze (primárně inaktivace tumor supresorového genu *VHL*). [9,30] V posledních letech byla schválena řada preparátů pro první a druhou linii cílené antiangiogenní léčby. (sunitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus, bevacizumab, pazopanib). [11]

Nadějná léčba však neměla takový efekt, jak se původně předpokládalo. Někdy zabrala zcela, jindy jen částečně, v některých případech nezabrala téměř vůbec. To vyvolávalo jednoduchou otázku: Proč? Proč nádory považované za identické reagovaly na cílenou léčbu natolik variabilně? Nejpravděpodobnější možnosti, které by vysvětlovaly tuto záhadu, jsou:

a) Nádory považované za shodné nejsou ve skutečnosti shodné, nýbrž jde o léze lišící se v doposud neznámém parametru. Tedy jde o nepřesnou klasifikaci.

b) Nádory samotné jsou zařazeny do klasifikace správně, avšak jejich vnitřní komponenty se liší. Ne všechny nádorové buňky v rámci jedné léze musejí mít shodné mutace. Léze nemusejí mít ani shodné rozložení všech nádorových i nenádorových součástí. V práci se část příložených článků dotýká právě této možnosti.

### 1.4 Problémy v diagnostice

Jak se pravidelně ukazuje ze statistických výsledků, je Česká republika ve výskytu ledvinných tumorů celosvětově na prvním místě. [10] Nejen mezi zeměmi rozvinutými, ale dokonce mezi všemi dohromady. Nikdo nezná přesný důvod výskytu tohoto jevu, zdá se však vysoce pravděpodobné, že se jedná o kombinaci environmentálních faktorů (včetně nejvyšší světové konzumace piva na jednoho obyvatele), vysoce kvalifikované diagnostiky a populačního uvědomění si závažnosti stavu, nacházet se na pomyslném „trůnu tumorového výskytu.“ To je také dalším důvodem proč se více a důkladněji zabývat problematikou detailnějšího třídění nádorů.



V neposlední řadě může být diagnostika neoplázií citelně zkomplikována tzv. „pitfall“ případy, což jsou situace, kdy morfologická stavba dvou či více nádorových jednotek je navzájem velmi podobná. Někdy je dokonce správné posouzení nemožné bez využití dalších, zpřesňujících vyšetření, jakými jsou například imunohistochemie nebo molekulární genetika. Zářným příkladem může být vzájemná diferenciální diagnostika okocytických lézí, jakými jsou vedle klasického onkocytomu onkocytická varianta papilárního renálního karcinomu, chromofobní renální karcinom, granulární varianta světlobuněčného renálního karcinomu či hybridní onkocytické/chromofobní renální tumory. [16,18-20,24] Záměna těchto lézí obzvláště za první jmenovaný onkocytom, může mít pro pacienta dalekosáhlé až fatální následky, neboť jde o rozlišení benigní vs. maligní tumor. Obdobným problémem je diferenciální diagnostika lézí vykazujících jak papilární, tak světlobuněčnou morfologii. Podobná architektonika některých papilárních renálních karcinomů, světlobuněčných renálních karcinomů, renálních angiomyoadenomatózních tumorů/světlobuněčných papilárních renálních karcinomů a Xp11.2 translokačních karcinomů se ukazuje jako značně matoucí faktor. [14,20] Na druhou stranu mohou právě takovéto diagnosticky sporné léze přinést částečně odpověď na otázku: „Proč cílená léčba ne vždy zabírá?“

V této práci jsou shrnuty všechny vědecké práce, na nichž autor spolupracoval a které přispívají do problematiky ledvinných neoplázií, ať již zpřesněním kategorizace, či novými poznatky o chování běžných i méně častých ledvinných nádorů, což byl také cíl, se kterým byla disertační práce sepsána.

## 1.5 Přehled použitých metodik a materiálů

Kromě osvědčených metod, jakými jsou světelná mikroskopie, imunohistochemické vyšetření či posouzení ultrastruktury za pomoci elektronové mikroskopie, by výsledků nebylo možné dosáhnout také bez užití celé řady molekulárně-genetických vyšetřovacích metod:

Komparativní genomová hybridizace na čipu (aCGH) je zdokonalenou verzí in-situ CGH, při níž jsou chromosomy v metafázy nahrazeny čipem posetým velkým množstvím DNA sond. [26]

Fluorescenční in-situ hybridizace (FISH), při které se fluorescenčně značená sonda hybridizuje přímo na histologický řez a pod mikroskopem se následně odečítají počty signálů znázorňující výskyt studovaných oblastí DNA v buněčných jádrech. [23]

Analýza klonality pomocí receptoru pro lidský androgen AR (HUMARA) byla využívána ke studiu inaktivace X chromosomů je schopna detekce klonality subpopulace buněk u žen. Využívá metylační status polymorfni repetice v blízkosti genu AR. [1]

Analýza ztráty heterozigosity (LOH) je metoda využívající krátkých repetitivních sekvencí v genomu k detekci ztráty jedné alely daného lokusu. Tento jev je obvyklou příčinou tzv. „second hit“ inaktivace tumor supresorového genu v kancerogenezi. [31]

Metylačně specifická PCR využívá bisulfidické konverze DNA, jenž specificky mění sekvenci v závislosti na metylačním stavu. Výsledek je možné detekovat přímo agarózovou elektroforézou pomocí metylačně specifických primerů. [13]

Nezbytnou podmínkou pro studium raritních lézí je rovněž dostatečný počet vyšetřovaných nádorů. Práce vycházejí z více než 18500 primárních lézí či pseudotumorů, které byly zachovány jednak v parafínovém bločku a dále přibližně 2000 lézí v čerstvém

zamraženém stavu. Které jsou vedeny v Plzeňském Registru Nádorů. Tento rozsáhlý soubor vznikl s využitím údajů z archivů patologických ústavů po celém světě, od Číny až po USA. Díky neustávající práci našich i zahraničních autorů dále roste každoročně o 1000-2000 případů. Proto bylo možné v takto velké sestavě vyhledat poměrně velké skupiny nádorů, které jsou jinak naprosto ojedinělé a vyskytují se pouze výjimečně.

## **2 Cíle práce**

- 1) Prohloubení znalostí o stávajících ledvinných neopláziích
- 2) Popis nových nádorových jednotek či podjednotek zejména ze souboru velmi raritních lézí
- 3) Zpřesnění kategorizace stávajících renálních nádorů
- 4) Obohacení diagnostických možností u „pit-fall“ případů
- 5) Získání nových imunohistochemických a/nebo molekulárně genetických poznatků

### 3 Publikované práce

Každé práci v tomto souboru předchází stručné shrnutí jejího obsahu.

#### **3.1 Malobuněčný onkocytom s pseudorozetami: Histomorfologická, imunohistochemická a molekulárně genetická studie 10 případů (Renal small cell oncocytopoma with pseudorosettes: A histomorphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases)**

V této studii jsme se zabývali vzácnou dosud nedefinovanou variantou onkocytomu tvořící charakteristické pseudorozety. Celkem 10 vyšetřovaných případů pocházelo od 6 žen a 4 mužů ve věkovém rozmezí 51 – 76 let. Tumory byly tvořeny ze 40% až 85% klasickými onkocyty. Dále obsahovaly 15% až 60% z celkového objemu ložiska malých buněk („onkoblastů“) tvořených sporadickou cytoplazmou a malými kulatými jádry. Mitotická aktivita, ani nekrózy nebyly zaznamenány. Ve všech případech se však vyskytoval variabilní počet pseudorozet. Ty byly složeny centrálně z malých globulí PAS pozitivní hyalinní substance připomínající bazální membránu a z drobných „onkoblastických“ buněk po obvodu. Imunohistochemicky byla ve většině případů prokázána alespoň fokálně pozitivní reakce s: AE1-3, cytokeratinem 7, epiteliálním membránovým antigenem, c-kitem, antimitochondriálním antigenem, PAX-2, AMACR, CD10, parvalbuminem, vimentinem, claudinem 7 a u tří případů také s claudinem 8. Naopak negativní byly reakce s: CA-9, HMB-45, S-100A1 a TFE3. Imunofenotyp malobuněčných onkocytů/onkoblastů tvořících pseudorozety nebyl rozdílný od onkocytů/onkoblastů netvořících pseudorozety. Imunohistochemický profil klasických onkocytů však již rozdílný byl. S využitím metod comparative genomic hybridization (CGH) a fluorescence in situ hybridization (FISH) nebyly zjištěny chromozomové změny, ani změny v počtu chromosomů 7 a 17. Tato varianta onkocytomu by mohla vést k diagnostickým problémům, zvláště u rozlišování některých malobuněčných malignit. Záměna by mohla mít nepříjemné důsledky, neboť námi prezentované tumory se chovaly zcela benigně.

### **3.2 Translokační karcinom ledvin: „rosette forming,“ t(6;11), HMB45-pozitivní renální tumor: histomorfologická, imunohistochemická, ultrastrukturální a molekulárně genetická studie 4 případů**

**(A distinctive translocation carcinoma of the kidney; „rosette forming,“ t(6;11), HMB45-positive renal tumor: a histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetic study of 4 cases)**

Studie zaobírající se doposud vzácně popisovaným druhem renálního karcinomu. Nově popsané 4 případy pocházely od tří žen a jednoho muže ve věkovém rozmezí 20 – 54 let. Další sledování (follow-up) po dobu čtyř let neprokázalo žádné známky recidiv či metastatického chování. Všechny tumory byly dobře ohraničené, na povrchu šedě až nahnědle opouzďené a neobsahovaly žádné nekrózy. Mikroskopicky vykazovaly solidní nebo solidně/alveolární architektoniku a obsahovaly ojedinělé dlouhé a větvíci se tubulární struktury složené z nekohezivních neoplastických buněk a pseudorozet. Množství přítomných pseudorozet bylo mezi jednotlivými případy variabilní, avšak jejich samotná přítomnost byla vždy patrná. Imunohistochemická pozitivita s markery HMB45, cathepsinem K a vimentinem byla prokázána ve všech případech. Ve 3 ze 4 pak byly fokálně pozitivní melan A, tyrosináza, CD10, microphthalmia transcription factor a cytokeratiny AE1/AE3, CAM 5.2 a OSCAR. Ultrastrukturálně byly zjištěny početná elektron-denzní sekreční granula připomínající melanosomy. Samotné pseudorozety byly tvořeny reduplikovanou hmotou shodnou s bazální membránou a obklopeny novotvořenými malými „lymphocyte-like“ buňkami. Molekulárně geneticky byla u dvou případů prokázána translokace t(6;11)(alpha-TFEB), u jednoho pak ztráta části chromozomu 1 a 22. Ztráta heterozygosity 3p, promotorová metylace ani mutace supresorového genu *von Hippel-Lindau* nebyly prokázány.

### **3.3 Využití molekulární genetiky v diferenciální diagnostice nádorů ledvin (The usage of molecular genetics in differential diagnosis of renal tumors)**

Cílem tohoto přehledového článku je sumarizovat nejznámější molekulárně genetické rysy a odchylky nejčastěji se vyskytujících nádorů a jejich využití prozatím pouze v histopatologické diferenciální diagnostice. Možné využití genetických vyšetření nádorů ledvin v indikaci biologické léčby je prozatím ve fázi prvotních výzkumů bez naděje k využití v klinické praxi v nejbližší době. Nádory ledvin jsou vysoce heterogenní skupinou nádorů, jejichž diagnostika je stále komplikovanější. U některých lézí není možné stanovit správnou diagnózu ani pomocí morfologie, histochemie, imunohistochemie či ultrastrukturálního vyšetření. Vzhledem ke stále častěji využívané cílené léčbě (targeted therapy), je nepochybně důležitá a v budoucnu bude ještě daleko významnější naprosto přesná diagnóza dané léze. V posledních letech se stává molekulární diagnostika nedílnou součástí diagnostického vyšetřovacího algoritmu obtížně určitelných renálních tumorů.

### **3.4 Renální karcinom s ložisky napodobujícími renální angiomyoadenomatózní tumor/světlobuněčný papilární renální karcinom (Renal cell carcinoma with areas mimicking renal angiomyoadenomatous tumor/clear cell papillary renal cell carcinoma)**

Článek prezentující nález osmi tumorů vykazujících variabilní (5 - 95% tumorózní masy) mikroskopický obraz renálního angiomyoadenomatózního tumoru/světlobuněčného papilárního renálního karcinomu, aniž by však splňovaly podmínky pro klasifikaci do těchto kategorií. Morfologickou stavbu CCRCC vykazovaly všechny tumory s výjimkou jediného, molekulárně geneticky pak byla v 5 ze 7 případů tato diagnóza potvrzena (mutace *VHL* supresorového genu a/nebo metylace promotoru *VHL* a/nebo LOH 3p). U zbylých dvou tumorů nebyly nalezeny žádné z těchto změn, chromosomy 7 a 17 byly u jednoho disomické, u druhého polysomické. Z pěti případů vykazujících jak histomorfologické, tak molekulárně genetické znaky CCRCC, jsme detekovali ve dvou případech výraznou pozitivitu  $\alpha$ -methylacyl-CoA racemázou a ve třech případech výraznou imunohistochemickou pozitivitu s cytokeratinem 7. Třebaže dva tumory byly pozitivní s oběma markery, morfologická stavba vylučovala možnost, že by se jednalo o konvenční papilární renální karcinomy se světlobuněčnou diferenciací.

### **3.5 Chromofobní renální karcinom – variabilita chromozomálních aberací a jejich vztah ke gradingovému systému dle Panera: vyšetření za pomoci aCGH a FISH u 37 případů**

**(Chromophobe renal cell carcinoma - chromosomal aberration variability and its relation to Paner grading system: anaarray CGH and FISH analysis of 37 cases)**

Úkolem této studie bylo posoudit rozsah a lokalizaci chromozomálních aberací u většího množství chromofobních renálních karcinomů a výsledek následně vztáhnout k nově navrhovanému gradingovému systému ChRCC dle Panera (PGS), protože grading systém dle Fuhrmanové nezohledňuje prognostickou relevanci u těchto lézí. Celkově bylo do studie zařazeno 37 případů, které byly překontrolovány a roztříděny dle PGS do následujících kategorií: PGS 1-3, sarkomatoidní a agresivní. Jako „agresivní ChRCC“ byly zařazeny případy s prokázanou metastatickou aktivitou, lokální rekurencí, agresivním růstem do přilehlých orgánů nebo invazivním růstem do renálního sinu (s/bez angioinvaze). Sarkomatoidní léze byly rozděleny na epiteliální a sarkomatoidní komponenty, u nichž byla molekulárně genetická analýza provedena separátně. Vyšetření aCGH a/nebo FISH bylo provedeno u 42 vzorků z 37 případů. Mnohočetné ztráty (loss), stejně jako zisky (gain), byly prokázány u rozličných chromosomů. Bez ohledu na rozdělení do skupin dle PGS byly nejčastěji prokázány ztráty chromosomů: 1, 2, 6, 10, 13 a 17, méně pak 21, což jsou také v literatuře nejčastěji popisované změny. Nejčastější zisky pak byly nalezeny na chromosomech: 4, 7, 15, 19 a 20. Analýza těchto výsledků ukázala, že neexistuje žádný vztah mezi PGS a chromosomálními změnami u jednotlivých kategorií ChRCC.



### **3.6 Změny napodobující buňky hibernomu (hibernoma-like) je mezi renálními karcinomy vzácným histopatologickým jevem (Foamy cell (hibernoma-like) change is a rare histopathological feature in renal cell carcinoma)**

Článek popisuje devět pacientů (sedm mužů a dvě ženy) ve věku 51 – 79 let, kteří měli renální karcinomy, jež obsahovaly ve značné míře komponentu novotvořených epiteliálních buněk s nápadným mikrovakuolizovaným (hibernoma-like) typem cytoplazmy. Tumory měly velikost v rozmezí 1,5 – 8 cm a jejich základní architektura byla solidně-alveolární u dvou případů (hodnoceny jako renální karcinomy NOS) a papilární ve zbylých sedmi případech (hodnoceny jako papilární renální karcinomy NOS). Jádra odpovídala ve všech případech grade 3 dle Fuhrmanové. Imunohistochemicky buňky s mikrovakuolizovanou cytoplazmou vykazovaly ve zvýšené míře pozitivitu s adipophilinem a anti-mitochondriálním antigenem. V ultrastrukturálním vyšetření byla cytoplazma neoplastických epiteliálních buněk vyplněna rozšířenými mitochondriemi s lamelárními kristami. Početné mikrovesikuly byly rozptýleny mezi mitochondriemi. Mutace genu pro sukcinát dehydrogenázu B nebyla prokázána u žádného z případů. Na základě těchto nálezů bylo usouzeno, že za mechanismem vzniku tohoto jevu stojí abnormální nitrobuněčný metabolismus lipidů. „Follow-up“ byl dostupný pouze u šesti z devíti pacientů. U žádného z nich nebylo zaznamenáno agresivní chování těchto lézí.

### **3.7 Hladkosvalové stroma renálních karcinomů je polyklonální a není součástí neoplastického procesu (The leiomyomatous stroma in renal cell carcinomas is polyclonal and not part of the neoplastic process)**

Některé z renálních ledvinných neoplázií, jakými jsou například renální angiomyoadenomatózní tumor (RAT), světlobuněčný papilární renální karcinom (CCPRCC) a renální karcinom s hladkosvalovým stromatem (RCCSMS), obsahují variabilní množství hladkosvalové stromální komponenty. Zda-li je toto hladkosvalové stroma součástí neoplastického procesu, či není, nebylo prozatím jasně stanoveno. U čtrnácti případů renálních karcinomů s bohatou hladkosvalovou komponentou jsme zkoumali klonalitu jejich jednotlivých komponent s využitím human androgen receptor assay (HUMARA). Spektrum nádorů zahrnovalo čtyři RAT/CCPRCC, pět CCRCC, dva papilární renální karcinomy (PRCC) a tři RCCSMS. Pouze osm ze čtrnácti případů bylo analyzovatelných, vždy však byla hladkosvalová komponenta zjištěna jako polyklonální a tím pádem původu reaktivního, nikoliv neoplastického. Vzhledem k morfologické stavbě lze usuzovat, že nenádorová hladkosvalová stromální komponenta je odvozena z hladkosvalových buněk žil velkého kalibru, které se nacházejí buď uvnitř kolagenních sept tumorů, nebo na periferii z oblasti nádorového pouzdra.

### **3.8 Cystický renální onkocytom a tubulocystický renální karcinom: Morfologická a imunohistochemická srovnávací studie (Cystic renal oncocytoma and tubulocystic renal cell carcinoma: Morphologic and immunohistochemical comparative study)**

V této práci byly porovnávány charakteristické morfologické a imunohistochemické znaky cystického renálního onkocytomu (RO) a tubulocystického renálního karcinomu, se zaměřením na ozřejnění diferenciálně diagnostických kritérií, která by zjednodušila rozlišení těchto dvou jednotek. RO může vykazovat tubulocystický růst ve 3 – 7% případů, čímž se jeho vzhled zdatelně přibližuje k obrazu TCRCC. Dvacet dva cystických RO a patnáct TCRCC bylo vybráno a podrobeno analýze v následujících parametrech: architektura růstu, stromální komponenta, cytomorfologie, jaderný grade dle ISUP, nekrózy a mitotická aktivita. Panel imunohistochemických vyšetření zahrnoval řadu cytokeratinů (AE1-AE3, OSCAR, CAM5.2, CK 7), vimentin, CD10, CD117, AMACR, CA-9, antimitochondriální antigen (MIA), EMA a Ki-67. Přítomnost alespoň fokálně solidního růstu a ostrůvků nádorových buněk se vmezeřeným řídkým stromatem, nižší jaderný grade dle ISUP, absence nekrotických a mitotických silně ukazovaly na diagnózu RO. Naproti tomu absence solidního růstu či ostrůvků a přítomnost denznějšího fibrózního stromatu, společně s vyšším jaderným gradem dle ISUP, fokálními nekrotickými a mitotickými svědčily pro TCRCC. V imunohistochemickém barvení pak TCRCC vykazoval častější pozitivitu s vimentinem, CD10, AMACR a CK 7, stejně tak jeho proliferativní index v Ki-67 byl vyšší (>15%). Jeden případ měl slabě pozitivní reakci s CD117, ostatní nereagovaly vůbec. RO byly naopak všechny silně pozitivní v CD117. Zbylé použité markery (AE1-AE3, CAM5.2, OSCAR, CA-9, MIA, EMA) se ukázaly jako nevhodné pro diferenciální diagnostiku. Přítomnost ostrůvků nádorových buněk, ložiska solidního růstu a typ stromatu mohou být hlavními diagnostickými kritérii v odlišení RO od TCRCC. V obtížných případech, nebo když nedostatek tkáně znemožňuje přesné morfologické zařazení, může imunohistochemické vyšetření s vimentinem, CD10, CD117, AMACR, CK 7 a Ki-67 napomoci při stanovení správné diagnózy.

### **3.9 Renální karcinom s hladkosvalovým stromatem – imunohistochemická a molekulárně-genetická charakteristika neobvyklé jednotky (Renal cell carcinoma with liomyomatous stroma - further immunohistochemical and molecular genetic characteristics on unusual entity)**

Článek se změřením na nádory s hladkosvalovým stromatem se hlouběji zabývá nově popsanou jednotkou s relativně příznivým biologickým chováním: renálním karcinomem s hladkosvalovým stromatem (RCCSMS). Kritéria napomáhající ke spolehlivé diagnostice doposud chybí, široce se diskutuje souvislost absence/přítomnosti mutace pro gen *VHL*, hypermetylace genu *VHL* a/nebo LOH 3p. Z archivu bylo vybráno patnáct RCCSMS, které byly podrobeny důkladnému morfologickému, imunohistochemickému a molekulárně genetickému vyšetření. Tumory o velikosti 1,5 – 11 cm pocházely od šesti mužů a devíti žen ve věku 33 – 87 let. Všechny nádory se skládaly z „low-grade“ epiteliálních buněk se světlou cytoplazmou uspořádaných do hnízd promíchaných s hojným hladkosvalovým stromatem. Imunohistochemicky byly vyšetřeny všechny případy, molekulárně geneticky bylo možno analyzovat pouze dvanáct případů. Pět z dvanácti případů nemělo přítomnu mutaci ve *VHL* genu, hypermetylaci genu *VHL*, ani LOH 3p. Všech pět bylo pozitivních s CA-9, CD10 a vimentinem, ve třech případech pak také s CK 7. U zbylých sedmi analyzovaných případů byla zjištěna buď hypermetylace genu *VHL*, LOH 3p, mutace v genu *VHL* nebo kombinace dvou předchozích faktorů. Všech sedm bylo pozitivních s vimentinem, variabilní pozitivita byla prokázána s markery AMACR, CK 7, CA-9 a CD10. Jeden z těchto sedmi případů vykazoval kromě hypermetylace genu *VHL* také zisk chromosomů 7 a 17, což bylo považováno za atypický případ světlobuněčného renálního karcinomu.

### **3.10 Renální karcinom připomínající Xp11.2 translokační karcinom: Význam molekulárně genetického vyšetření kvůli přesné diagnóze (Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma)**

Objeví-li se renální karcinom u mladých pacientů, obzvláště léčených chemoterapeutiky, nebo u dospělých, kdy morfologie neoplázie napovídá charakteru renálního karcinomu, je vysoce pravděpodobné, že půjde o Xp11.2 translokační renální karcinom (TRCC). Dvacet podezřelých nádorů považovaných za TRCC bylo vyhledáno v archivu mezi 17500 neopláziemi ledvin. V devíti případech byla potvrzena translokace TFE3 pomocí metody FISH. Ta je považována za „zlatý standard“ v diagnostice TFE3-TRCC. Jedenáct zbývajících tumorů připomínajících TRCC pocházelo od sedmi mužů a čtyř žen ve věku 22 – 84 let. Dva z těchto případů byly vyřazeny pro nedostatek materiálu, u zbylých devíti byla provedena detailnější morfologická, imunohistochemická, molekulárně-genetická a cyto-genetická vyšetření. Ač bylo morfologické spektrum značně variabilní, obsahovalo šest tumorů smíšenou tubulární, acinární a papilární architektoniku s eosinofilními a jasnými buňkami, které místy vakazovaly objemnou cytoplasmou. Jeden případ měl smíšenou morfologii z epiteloidních a vřetenitých buněk s oblastmi sarkomatoidní přestavby. Další případ vykazoval tubulární, solidně papilární a vřetenobuněčný vzhled s oblastmi připomínajícími tubulomucinózní a vřetenobuněčný karcinom ledvin. Třetí z neobvyklých případů byl složen z nesoudržných hnízd tvořených velkými epiteloidními a histiocitoidními buňkami ležících na pozadí denzního lymfoplasmatického infiltrátu. Imunohistochemicky bylo osm případů pozitivních s CD10, sedm s vimentinem, dva s TFE3, čtyři s CA-9 a sedm s AMACR. Dva byly fokálně pozitivní s cathepsinem K. Keratin AE1/AE3 byl difúzně pozitivní u tří tumorů a negativní u šesti, Pax8 byl pozitivní ve všech případech kromě jednoho a CK7 se silně barvil v jednom tumoru, slabě fokálně také v jednom tumoru a v šesti případech byl negativní. Za pomoci molekulárně-genetického vyšetření bylo prokázáno, že jeden z TFE3-negativních nádorů obsahuje normální počet chromosomů 7 a 17, ale díky ztrátě (LOH) 3p byl klasifikován jako CCRCC. Další TFE3-negativní tumor obsahoval polysomií chromosomů 7 a 17, ale bez přítomnosti abnormalit v genu pro *VHL*, byl klasifikován jako PRCC. Dva TFE3-negativní tumory s normálním počtem chromosomů 7 a 17 a bez mutací v genu pro *VHL* byly posouzeny jako nezařaditelné. Tři TFE3-negativní tumory vykazující polysomií chromosomů 7 a 7 i abnormality v genu pro *VHL* byly klasifikovány jako kombinované CCRCC/PRCC (nezařaditelné). Poslední dva TFE3-pozitivní tumory vykazovaly střídavou polysomii ať již chromosomu 7, nebo 17, ale ani jeden neobsahoval žádnou mutaci v genu pro *VHL*, tudíž byly rovněž diagnostikovány jako nezařaditelné renální karcinomy.

#### 4 Bibliografické citace

Citace použité v jednotlivých člancích jsou součástí samotných publikací.

- 1) **Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB, Rosenblatt HM, Belmont JW.** Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 1992; 51:1229–1239.
- 2) **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al.** Comparisons of outcomes and prognostic feature among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612-624.
- 3) **Delahunt B.** Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2009; 22: S26-S36.
- 4) **Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN.** Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology* 2007; 39: 459-465.
- 5) **Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al.** The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading system for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(10): 1490-1504.
- 6) **Delahunt B, Eble JN.** History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Lab Clin N Am* 2005; 25: 231-246.
- 7) **Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR.** International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Renal Neoplasia. Rationale and Organization. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(10): 1463-1468.
- 8) **Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, et al.** Urological pathology comes of age. *Pathology* 2012; 44: 389-390.
- 9) **Dutcher JP, de SP, McDermott D et al.** Effect of temsirolimus versus interferonalpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009; 26: 202 – 9.
- 10) **Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.** Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
- 11) **Escudier B, Kataja V.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v137 – v139.
- 12) **Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al.** Original and reviewed nuclear grading according to Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 68-75.
- 13) **Fraga MF, Esteller M.** DNA methylation: a profile of methods and applications. *Biotechniques* 2002; 33(3): 632, 634, 636-49.
- 14) **Fuzesi L, Gunawan B, Bergmann F, Tack S, Braun S, Jakse G.** Papillary renal cell carcinoma with clear cell cytomorphology and chromosomal loss of 3p. *Histopathology* 1999; 35: 157-161.
- 15) **Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, et al.** Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol* 2005; 48: 593-600.
- 16) **Hes O, Brunelli M, Michal M, et al.** Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10(3): 133-139.
- 17) **Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al.** The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183: 131-133.
- 18) **Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Medical molecular morphology* 2013; 46(1): 49-55.

- 19) **Mai KT, Kohler DM, Robertson SJ, et al.** Oncocytic papillary renal cell carcinoma with solid architecture: mimic of renal oncocytoma. *Pathol Int* 2008; 58(3): 164-168.
- 20) **Michal M, Hes O, Mukenšnabl P.** *Nádory ledvin dospělého věku.* Euroverlag s.r.o.; 2000.
- 21) **Mostofi FK.** International Histological Classification of Tumours No. 25: Histological Typing of Kidney Tumours. Geneva: World Health Organization; 1981.
- 22) **Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM.** Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335 : 865–75.
- 23) **Parra I, Windle B.** High resolution visual mapping of stretched DNA by fluorescent hybridization. *Nature Genetics* 1993; 5, 17–21.
- 24) **Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, et al.** Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch* 2010; 456(4): 355-365.
- 25) **Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B, et al.** Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Kidney Tumors: Report From the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: e35-e49.
- 26) **Solisna-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Dohner H, Cremer T, Lichter P.** Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 20(4): 399-407.
- 27) **Srigley JR, Delahunt B.** Uncommon and recently described renal neoplasms. *Mod Pathol* 2009; 22: S2-S23.
- 28) **Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al.** The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(10): 1469-1489.
- 29) **Störkel S, Eble JN, Adlakha K, et al.** Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987-989.
- 30) **Tazi EM, Essadi I, Tazi MF, Ahellal Y, M'rabti H, Errihani H.** Advanced treatments in non-clear renal cell carcinoma. *Urol J* 2011; 8 (1): 1–11.
- 31) **Thiagalingam S, Lakes S, Willson JK, et al.** Mechanisms underlying losses of heterozygosity in human colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001; 27; 98(5): 2698 -702.
- 32) **Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ.** Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostic. *Pathol Res Pract* 1986; 181: 125-143.

## 5 Závěr

Klasifikace nádorů ledvin nadále zůstává komplikovanou disciplínou patologie a je evidentní, že v budoucnu bude ještě daleko komplikovanější. Za předpokladu, že lékařská společnost přetrvá u myšlenky „targeted therapy,“ bude detailní řazení nádorů nezbytným předpokladem k jejímu reálnému využití. Jelikož prozatím není známo, na co přesně cílenou terapii zaměřovat, je vytvoření naprosto přesných popisů ledvinných neoplázií i jejich podvariant tím jediným krokem, který je možné v současnosti podniknout. Takovýmto výzkumem je však možné se zabývat pouze na místech, která dokáží nashromáždit dostatečně velký soubor tumorů a pseudotumorů týkajících se dané problematiky, stejně jako lézí raritních, doposud nedostatečně popsanych či zcela neznámých. Registr Šiklova ústavu patologie je tím pravděpodobně největším na světě zaměřeným na renální léze a v tomto ohledu tedy i zcela ideálním místem pro další bádání.

Protože se celosvětové poznání na poli molekulární genetiky neustále intenzivně prohlubuje, je zcela zřejmé, že i léčba nádorů bude prováděna genetickou manipulací. Naneštěstí prozatím není jasné, s čím přesně by mělo být v každém konkrétním nádorovém genomu manipulováno. „Zlatý standard“ primární chirurgické intervence pravděpodobně nikdy neztratí své výsostné postavení, avšak ve spojitosti s následnou pooperační cílenou léčbou by mohly být výsledky excelentní. Jelikož byl doposud z molekulárně-genetických vlastností nádorů ledvin odhalen pouze nepatrný zlomek (např. signální dráhy jsou stále opředeny rouškou tajemství), zbývá ještě mnoho práce k vykonání na širokém poli výzkumu.

Systematická práce třídění nádorů ve své podstatě nikdy nemůže přijít nazmar, i kdyby se cílená terapie v budoucnu ukázala jako dále nerozvinutelnou disciplínou, protože získané poznatky a popisy morfologické stavby, imunohistochemických profilů, genetických vlastností a zejména biologického chování nádorů ledvin mohou pomoci dalším patologům, kteří se nespécializují na oblast urogenitální patologie, ve správné diagnostice těchto lézí.

Z pohledu autora tato práce splnila svůj účel, neboť přispěla k:

- 1) Prohloubení znalostí o stávajících ledvinných neopláziích, ať již v oblasti molekulárně genetických znaků a/nebo imunohistochemického profilu
- 2) Popisu nových nádorových jednotek či podjednotek zejména ze souboru velmi raritních lézí
- 3) Zpřesnění kategorizace stávajících renálních nádorů
- 4) Obohacení diagnostických možností u části „pit-fall“ případů, konkrétně u některých nádorových jednotek s překrývajícími se morfologickými obrazy



## **Poděkování**

V úplném závěru by autor rád poděkoval:

Prof. MUDr. Ondřeji Hesovi, Ph.D. - za odborné vedení a trpělivost, kterou musel prokázat nejen v průběhu konzultací při vzniku této práce.

Spoluautorům jednotlivých článků - bez vzájemné spolupráce českých i zahraničních odborníků by postup na vědeckém poli poznání nemohl jít kupředu tak skvěle, jako je tomu nyní.

Vedení a zaměstnancům Šiklova ústavu patologie a Bioptické laboratoře s.r.o. - za prvotřídní vědecké zázemí a profesionalitu.

Své rodině - za podporu a výdrž, nebylo to vždy lehké.