

ABSTRAKT

Doktorská dizertační práce popisuje biologické chování, morfologii a cytogenetiku neobvyklých tumorů urogenitálního traktu se speciálním zaměřením na nádory ledvin, které byly podkladem postgraduálního studia MUDr. Květoslavy Michalové (rozené Peckové) na Univerzitě Karlově v Praze, Lékařské fakultě v Plzni, v období let 2014 – 2017. Autorka se ve své publikační činnosti zaměřila na problematiku vzácných tumorů urogenitálního traktu. Výsledky tříletého výzkumu jsou prezentovány ve formě komentovaného souhrnu celkem 20 prací. Sedm prací vypracovala autorka jako hlavní autor a ve stručnosti je zde představuje.

První publikovaná prvoautorská práce „Renální karcinom s leiomyomatózním stromatem – další imunohistochemická a molekulárně genetická studie neobvyklé jednotky“ se zabývala vztahem renálního karcinomu (RK) s leiomyomatózním stromatem (LS) ke světlobuněčnému RK s reaktivním LS. Došla k závěru, že tyto dvě jednotky je možné odlišit pouze genetickou analýzou mutace genu *VHL*, *VHL* hypermetylace a ztráty heterozygoty na krátkém raménku 3. chromozomu (LOH 3p), přičemž „pravý“ RK s LS tyto změny postrádá a světlobuněčný RK definují. „Pravý“ RK s LS se zdá být indolentním tumorem s doposud nepopsaným agresivním případem, zatímco světlobuněčný RK je biologicky relativně nepříznivý a odlišení těchto dvou jednotek je důležité.

V druhé studii nazvané „Agresivní a neagresivní translokační t(6;11) renální karcinom: srovnávací studie 6 případů a přehled literatury“ jsme na základě klinicko-patologických údajů, morfologických znaků, IHC, molekulární genetiky a rešerše literatury porovnávali neagresivní tumory s jedním agresivním. Zjistili jsme, že agresivní tumory se, na rozdíl od neagresivních, vyskytují u starší populace, mají makroskopicky viditelné nekrózy, často nemají morfologii typickou pro neagresivní tumory a molekulárně geneticky vykazují kromě translokace genu *TFEB* i jeho amplifikaci.

Ve třetí práci s názvem „Mucinózní tubulární a vřenetobuněčný renální karcinom: analýza chromozomálních aberací u low-grade, high-grade a morfologické varianty podobné papilárnímu renálnímu karcinomu“ jsme se zaměřili na analýzu spektra chromozomálních aberací vyskytujících se u různých morfologických variant této vzácné jednotky. Zjistili jsme, že low-grade i high-grade varianta je cytogeneticky relativně uniformní (mnohočetné chromozomální ztráty), zatímco u některých případech napodobujících papilární RK jsme detekovali nadpočetné chromozomy 7 a 17 a u těchto jsme následně změnili diagnózu na papilární RK. U případů s atypickou morfologií, zvláště jedná-li se o tumory napodobující papilární RK, je tedy nezbytné provést chromozomální analýzu a v případě detekce nadpočetných chromozomů 7 a 17 by tyto tumory měly být překlasifikovány.

Do čtvrté studie s názvem „Chromofobní renální karcinom s neuroendokrinními znaky a znaky napodobujícími neuroendokrinní diferenciaci. Morfologická, imunohistochemická a ultrastrukturální studie a array komparativní genová hybridizace u 18 případů, přehled literatury“ bylo vybráno 18 případů chromofobních renálních karcinomů (CHRK) s neuroendokrinními (NE) znaky, které byly na základě positivity/negativity NE markerů rozděleny do dvou skupin: 4 případy CHRK s „opravdovou“ NE diferenciací a 14 případů CHRK se znaky napodobující NE

diferenciaci. Je zřejmé, že ve většině případů CHRK s NE znaky se jedná pouze o růstovou variantu CHRK a nikoliv o pravou NE diferenciaci. Obě skupiny se liší molekulárně geneticky, ale i biologickým chováním („pravé“ CHRK s NE diferenciací mají metastatický potenciál) a jejich odlišení tak má klinický význam.

Práce nazvaná „Cystický a nekrotický papilární renální karcinom: prognostický, morfologický imunohistochemický a molekulárně genetický profil 10 případů“ je pátou prvoautorskou studií v pořadí. Protože přítomnost nekrózy u RK (zvláště světlobuněčných) je všeobecně uznávána jako nepříznivý prognostický faktor, cílem této studie bylo demonstrovat, že papilární RK typu 1 se může vzácně prezentovat jako objemná cystická léze vyplněná hemoragickou/nekrotickou hmotou a že tento vzhled nic nemění na biologickém chování. Tato studie si však neklade za cíl ustanovit nová prognostická kritéria pro typ 1 papilární RK, jejím záměrem bylo vybrat skupinu morfologicky uniformních papilárních RK typu 1 s neobvyklými makroskopickými a mikroskopickými znaky a upozornit na fakt, že nekróza u těchto typu tumorů nemá pravděpodobně prognostický význam.

Šestá a sedmá prvoautorská publikace se týká již nádorů varlat a obě souvisejí s jedním tématem, budou proto představeny najednou. Šestá publikace nazvaná “Primární stromální tumor varlete z prstenčitých buněk: studie 13 případů dokazující jejich fenotypickou a genotypickou obdobu s pankreatickým solidní pseudopapilárním tumorem” a sedmá s názvem “Solidní pseudopapilární tumor: nová nádorová jednotka ve varleti?-Odpověď” se zabývají problematikou analogie primárních stromálních tumorů varlete z prstenčitých buněk (PSTVPB) a solidních pseudopapilárních tumorů (SPT) pankreatu. Ve zkratce jde o to, že nás na základě jednoho případu tumoru varlete, který se histologicky skládal z komponenty identické jako solidní pseudopapilární tumor (SPT) pankreatu a komponenty identické jako PSTVPB napadlo porovnat tento případ se SPT pankreatu. Výsledkem byla imunohistochemická i molekulárně genetická shoda, což nás společně s morfologickým překryvem opravňovalo považovat tento tumor za “pankreatický analog solidního pseudopapilárního tumoru ve varleti” (PA-SPT). Díky přítomnosti komponenty identické s primárním stromálním tumorem varlete z prstenčitých buněk (PSTVPB) jsme se dále rozhodli zjistit, zda neexistuje spojitost i mezi PSTVPB a SPT pankreatu. V šesté publikaci jsme porovnali 13 případů PSTVPB s jedním případem PA-SPT a 19 případy SPT pankreatu. Jak imunoprofil, tak výsledky molekulární genetiky byly ve všech vyšetřovaných tumorech shodné, z čehož usuzujeme, že PA-SPT a PSTVPB reprezentují morfologické spektrum stejné jednotky a že obě skupiny mají vztah k SPT pankreatu. Náš koncept byl podpořen skupinou italských autorů, kteří reagovali na prvopopis PA-SPT. Formou dopisu editorovi přidali 2 případy testikulárních tumorů ve všech aspektech shodných s námi popisovanými případy a podpořili tak naši hypotézu, že PA-SPT a PSTVPB reprezentují distinktní jednotku analogickou SPT pankreatu. Sedmá publikace je odpovědí na tento dopis editorovi.