

POSUDEK

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

Autor: MUDr. Kristýna Pivovarčíková, Ph.D.

Habilitační práce představuje komentovaný soubor celkem 28 vybraných publikací, zveřejněných v letech 2014 - 2021, 26 z nich bylo v mezinárodních odborných časopisech s impactem a 2 práce byly publikovány v tuzemském recenzovaném časopisu. Autorka byla na prvním místě v 7 pracech.

Komentované publikace se týkají různých diagnostických aspektů renálních neoplázií. Souhrnný pohled na význam morfologie a imunohistochemie uvádí první oddíl předložené habilitační práce. V dalších oddílech habilitační práce autorka řeší využití molekulárně-genetických metod.

Velká část prací vznikala za podpory grantových projektů UK, MŠMT, BTHA, EU, MZD a FN Plzeň.

Jednotlivé práce v přehledu:

Analýza rozlišování jednotlivých subtypů papilárního renálního karcinomu podle jejich histomorfologických a imunohistochemických charakteristik a alterací vybraných genů s určením klinickopatologických vztahů a prognostického významu. Práce jsou z větší části prvopopisy morfologických variant papilárních renálních karcinomů, popřípadě jde o podrobné analýzy s klinickou, morfologickou a molekulárně genetickou korelací.

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 je nesmírně důležité ve vztahu k možnému použití imunoterapie. Dále autorka zdůraznila přínos molekulárně genetické analýzy pro přesnou klasifikaci renálního karcinomu připomínajícího Xp11.2 translokační karcinom.

Další prací na téma translokačních karcinomů je popis charakteristik odlišujících agresivní a non-agresivní translokační t(6;11) RCC, ke kterým patří věk nemocných, nekróza v nádoru, a zejména amplifikace lokusu *TFEB*.

V habilitační práci došlo k 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. Taktéž autorka vyhodnotila význam Paneth-like buněk (PLC) ve světlobuněčném renálním karcinomu, které je zřejmě vyjádřením buněčné heterogenity v nádoru a nejspíše nemá vztah k agresivnějšímu chování. Dalším je faktorem reaktivita CK7 v CCRCC- systematické mapování reaktivity CK7 v celém morfologickém spektru CCRCC.

Kromě toho autorka popsala a zmapovala papilární architekturu u CCRCC, včetně klinicko-patologické korelace a provedla originální identifikaci "high-grade" onkocytických renálních tumorů (HOT-dnes eosinofilní vakuolizovaný tumor/EVT) jako nádorů s unikátní morfologií a specifickým imunofenotypem, které mohou představovat novou jednotku renálních neoplazií..

Chromofobní karcinom je vzácná entita RCC a v této práci se analyzovala detailní charakteristika rozšiřujícího se spektra chromofobního renálního karcinomu (ChRCC). Jedná se o ChRCC s papilární architekturou, multicystickou variantu a chromofobní karcinom s neuroendokrinními a neuroendokrinním podobnými vlastnostmi.

V další práci se podařilo analyzovat pomocí NGS 11 primárních neuroendokrinních tumorů ledviny (karcinoidů).

Zcela novou lézí je tzv. atrofii ledviny napodobující léze (Atrophic kidney-like lesion/AKLL). Jde o raritní renální lézi, která je popsána v literatuře na velmi limitovaném počtu případů. Jedná se o lokalizovanou, kompaktní, ohraničenou nodulární lézi typicky s relativně tlustostěným pouzdem, napodobuje nádor, pravděpodobně se však jedná o lokalizovanou, velmi osobitou fokální glomerulosklerózu.

Autorka zjistila, 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.

S potěšením konstatuji, že citační export autorky z Web of Science ukazuje na bohatou publikační aktivitu (autorství, citací, *h*- indexu) a není tedy pochyb o její vědecké aktivitě.

Otázky:

1. jaké jsou další perspektivy u papilárního karcinomu- tedy nová klasifikace a především dopad pro klinickou praxi?

2. Chromofobní karcinom je vzácná entita RCC, čím dál více se ukazuje, že imunoterapie není tak účinná v léčbě metastatického onemocnění jako cílená léčba tyrozinkinázovými inhibitory či mTOR inhibitory, je proto patologicko-fyziologické vysvětlení?

Závěr:

Habilitační práce MUDr. Kristýny Pivovarové, Ph.D.: *Morfologie, imunohistochemie a molekulární genetiky v diagnostice renálních neoplázií* splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru patologie.

V Brně dne 01.07.2021

Doc MUDr. Alexandr Poprach, Ph.O.