

**Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni**



Autoreferát disertační práce

**PAPILÁRNÍ RENÁLNÍ KARCINOM
PAPILLARY RENAL CELL CARCINOMA**

MUDr. Mgr. Kristýna Procházková

Plzeň 2018

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenční formy doktorského studijního programu pod Chirurgickou klinikou LF UK a FN v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Mgr. Kristýna Procházková
Urologická klinika FN Plzeň
E. Beneše 13, Plzeň 30599

Školitel: Prof. MUDr. Hora Milan, Ph.D., MBA

Konzultant: Prof. MUDr. Hes Ondřej, Ph.D.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací v oboru Chirurgie se koná dne:

Předseda komise pro obhajobu disertačních prací v oboru Chirurgie:

Místo obhajoby: Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Obsah

1. Současný stav problematiky; naše cíle.....	4
2. Morfologické vlastnosti PRK 1 – studie	5
2.1. Materiál a metodika.....	5
2.2. Výsledky - souhrn	6
2.3. Diskuze.....	7
2.4. Závěry studie	10
3. Výskyt cystických lézí (BIIF - IV) mezi papilárními renálními karcinomy - studie.....	11
3.1. Metodika.....	11
3.2. Výsledky - souhrn	11
3.3. Diskuze.....	13
3.4. Závěry studie	16
4. Souhrn	17
5. Summary	18
6. Literatura	19
Seznam publikací doktoranda jako autora/spoluautora (dle data vydání).....	22

1. Současný stav problematiky; naše cíle

V Plzeňském kraji je dlouhodobě zaznamenávána celosvětově nejvyšší incidence nádorů ledvin. Tento kraj čítající kolem 580 tisíc obyvatel se potýkal přibližně s 240 novými případy diagnózy C64 (zhoubný nádor ledviny mimo pánvičku) za rok 2015. Prvenství mezi renálními nádory si dlouhodobě udržuje světlobuněčný renální karcinom, papilární renální karcinom (PRK) je na Urologické klinice Fakultní nemocnice Plzeň hned druhým nejčastěji operovaným nádorem ledvin.

Podle nové WHO klasifikace 2016 pro nádory ledvin je stále oficiálně uznána pouze stratifikace papilárních renálních karcinomů na papilární renální karcinom typ 1 (PRK1) a typ 2 (PRK2). Bohužel toto dělení neodpovídá běžné praxi, jelikož existuje velká řada nálezů, kdy jsou patrné také smíšené formy a řada nálezů s papilární strukturou pak vykazuje také další odlišné rysy od typu 1 a 2 a jsou zařazeny do skupiny tzv. blíže nespecifikovaných papilárních renálních karcinomů (NOS PRK = not otherwise specified PRK).

Profesor Ondřej Hes, přední český patolog, již ve své práci v roce 2006 popisuje tzv. onkocytický papilární renální karcinom (oPRK). Zmiňuje se o něm také několik dalších studií [1–5]. Onkocytický je nazýván pro svá jádra, která jsou podobná jádrům onkocytomů [1,6–8]. Nutno dodat, že se již tento termín běžně v popisu histologického preparátu našimi patology používá s dovětkem, že se jedná o typ, který patří mezi skupinu NOS PRK.

Bylo popsáno několik dalších renálních karcinomů papilárního typu s dalšími odlišnými specifickými vlastnostmi [9–13]. Studium papilárního renálního karcinomu se Urologická klinika ve spolupráci s Šiklovým ústavem patologie FN Plzeň zabývá již řadu let [2,5,6,11,12,14–16]. Většina klinických studií zabývajících se papilárním renálním karcinomem často nepracuje s rozlišením na jejich podtyp, případně dodržuje jen oficiální dělení na typ 1 a 2 a ostatní atypické papilární formy ze studií vyřazují. Zůstává proto stále otázkou, zda histologický typ PRK ovlivňuje riziko recidivy nebo úmrtí u chirurgicky léčených pacientů.

Cílem této disertační práce je zohlednit rovněž všechny ostatní formy, které se vlastnostem PRK1 a PRK2 vymykají. Je zde provedena komparace těchto oficiálně uznaných entit také se

skupinou PRK NOS, se samostatným vyčleněním oPRK. Jelikož PRK1 se zdá být z této pestré skupiny papilárních renálních karcinomů nejvíce homogenní, je zde věnována tomuto typu největší pozornost a ostatní typy jsou zde porovnávány právě vůči tomuto tumoru. Předmětem komparace je zejména vzhled na předoperačních zobrazovacích vyšetřeních (CT/event. MRI), kdy se zaměřujeme na velikost tumoru, na jeho cT kategorii, na proporci pravidelného kulovitěho tvaru, exofytického růstu tumoru a na zastoupení cysticky vyhlížejících lézí (BIII-BIV) na předoperačních zobrazovacích vyšetřeních mezi PRK. Zabýváme se srovnáním operačních řešení mezi jednotlivými skupinami PRK. Dále porovnáváme histopatologické výsledky mezi těmito subtypy, a to především se zaměřením na pT kategorii, jaderný grade a na přítomnost cystické složky či nekrózy. Nejdůležitějším bodem tohoto zkoumání je prognóza odoperovaných pacientů s PRK.

2. Morfologické vlastnosti PRK 1 – studie

2.1. Materiál a metodika

Naše studie publikovaná v oficiálním časopise Německé urologické asociace (DGU) - *Urologia Internationalis* (IF 1.611) - [17] se zabývala souborem pacientů s chirurgicky řešeným a histologicky verifikovaným PRK1 na Urologické klinice FN Plzeň v letech 1/2007 – 1/2016. Ve 148/1629 případech se jednalo o histologicky verifikovaný PRK (9,1 %); z toho ve 100 případech šlo o PRK1 (67,6 % z celkového počtu PRK, 6,1 % všech tumorů ledvin). V ostatních případech se jednalo o PRK typ 2 (14 případů – 9,5 %), onkocytický PRK (19 případů – 12,8 %) a PRK NOS (15 případů – 10,1 %).

Pro klasifikaci tumorů byl užit tzv. R.E.N.A.L. nefrometrický skórovací systém [18]. Byla zaznamenána velikost, umístění, homogenita, tvar a také byl sledován podíl exofytické či endofytické složky tumoru, dále pak také pohlaví, věk, BMI pacienta a výsledná metoda chirurgického řešení.

Stádium tumoru bylo hodnoceno na základě recentní platné TNM klasifikace pro nádory ledvin [19]. Zabývali jsme se dlouhodobým

sledováním pacientů, a to dle doporučených postupů Evropské urologické asociace. Metodika statistické analýzy podrobněji viz disertační práce.

2.2. Výsledky - souhrn

Studie obsahovala 83 pacientů s histologicky verifikovaným PRK1. Mužské pohlaví bylo statisticky čtenější ($p < 0,0001$). Více jak polovina (50,6 %) trpěla obezitou. V 98,8 % vykazoval PRK1 kulovitý tvar a v 82,1 % exofytický růst.

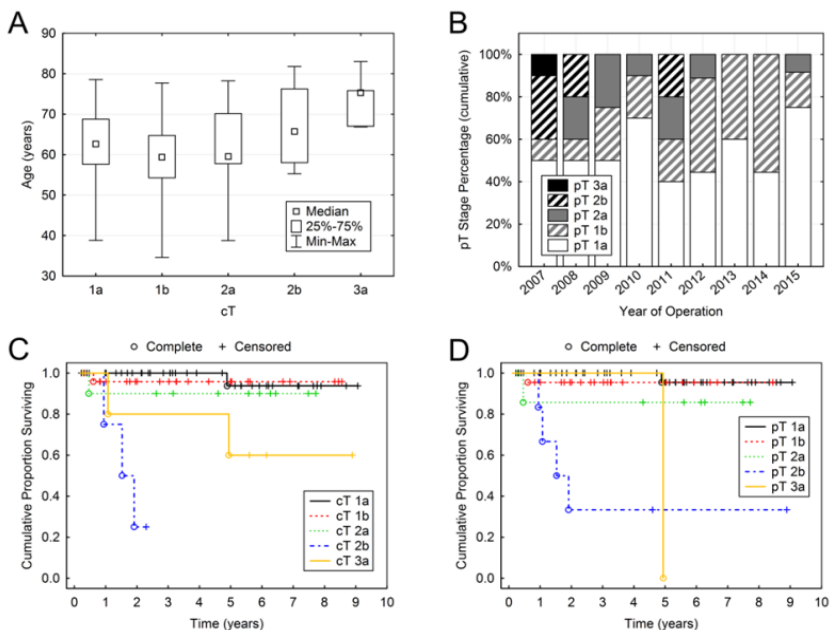
Klinická kategorie T1 byla předoperačně identifikována u 77,1 % (cT1a ve 47,0 %, cT1b ve 30,1 %), cT2a (10,8 %), cT2b (4,8 %) a cT3a (7,2 %). Více než $\frac{3}{4}$ (80,7 %) PRK1 bylo řešeno resekcí. Ze všech 1629 tumorů byla provedena resekce za stejné období jen ve 48,4 % ($p < 0,0001$). Patologická kategorie T1 byla identifikována v 81,9 % případů (pT1a v 55,4 %, pT1b v 26,5 %), pT2a v 9,6 %, pT2b v 7,2 % a pT3a kategorie se vyskytla pouze v jednom případě (1,2 %). Ve většině případů byl zaznamenán nízký jaderný grade (89,2 % - G1 nebo G2 dle ISUP/WHO) - (Tab. 1). Bylo zjištěno, že 75 pacientů (90,4 %) žije bez nálezu recidivy či progresse onemocnění, a to při průměrné době sledování 46,8 měsíců.

Spearmanova korelační analýza odhalila slabé, ale statisticky významné korelace mezi datem operace a cT kategorií ($\rho = -0,23$, $p = 0,036$) a mezi jaderným gradem a velikostí tumoru ($\rho = 0,25$, $p = 0,021$) a BMI ($\rho = 0,22$, $p = 0,049$). Kromě očekávané asociace mezi velikostí tumoru a cT a pT kategorií byl nalezen signifikantní vztah mezi věkem a cT kategorií ($p = 0,021$) a mezi datem operace a pT kategorií ($p = 0,014$ – ANOVA test). Dle Gehan-Wilcoxonova testu bylo celkové přežití pacientů signifikantně závislé na obou cT a pT kategoriích ($p < 0,0001$). Cox univariate model prokázal také signifikantní korelaci mezi celkovým přežitím a věkem pacienta ($p = 0,003$), datem operace ($p = 0,004$) a velikostí tumoru ($p = 0,003$) – Obr. 1. Podrobněji výsledky – viz disertační práce.

Tabulka 1 - Odlišné vlastnosti papilárních renálních karcinomů.

	pRCC1	pRCC2	opRCC	NOS
Spherical shape	98.8%	50.0% ($p < 0.0001$)	47.4% ($p < 0.0001$)	46.7% ($p < 0.0001$)
Exophytic growth	82.1%	64.3% ($p = 0.141$)	10.5% ($p < 0.0001$)	20.0% ($p < 0.0001$)
3-years PFS	97.1%	44.1% ($p = 0.003$)	85.4% ($p = 0.215$)	69.9% ($p = 0.006$)
(ISUP/WHO G3, G4)	10.8%	85.7% ($p < 0.0001$)	52.6% ($p < 0.0002$)	60.0% ($p < 0.0001$)

Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň



Obrázek 1 - A) Vztah mezi věkem a cT kategorií tumoru. B) Korelace mezi datem operace a pT kategorií tumoru. C) Celkové přežití v asociaci s cT kategorií. D) Celkové přežití v asociaci s pT kategorií tumoru [17].

Zdroj: Biomedicínské centrum při LF UK Plzeň

2.3. Diskuze

Pro papilární renální karcinom je typický jeho růst z kůry ledviny. Hovoří se v jeho případě často o tzv. exofytickém růstu, kdy více jak

polovina objemu nádoru roste vně parenchym ledviny. Navíc narůstá do velmi pravidelného kulovitěho tvaru. Na CT vyšetření je velmi často hypodenzní, homogenní, s minimálním postkontrastním sycením. U větších tumorů můžeme pozorovat hypodenzní centrální oblast a úzké, nepravidelné, více kontrastní okraje [20]. Makroskopicky po vyjmutí a rozříznutí je tumor na řezu měkký, okrový, vyhřezávající podobně jako jitrnice [1,14].

Histologicky je PRK1 složen z podélných a větvících se papilárních struktur lemovaných monomorfními neoplastickými epiteliálními buňkami. Jednotlivé papilární struktury jsou odděleny od sebe navzájem, bez buněčné adheze. Srovnáme-li obecně strukturu papilárního karcinomu s ostatními nádory ledvin, je zde velká odlišnost. Zatímco papilární struktura je složena z jednotlivých papil posetými jednou vrstvou buněk, kolem kterých je tekutý obsah, u jiných tumorů pozorujeme spíše buňky ve skupinách, mezi kterými se nachází stroma nádoru. Jedná se o histopatologické znaky, které by mohly vysvětlit typickou křehkost papilárního renálního karcinomu [14,17].

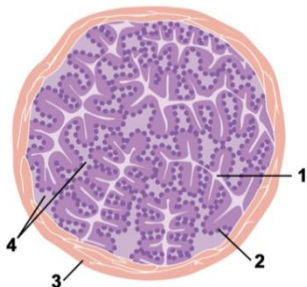
Ve spolupráci se Šiklovým ústavem patologie (prof. Hesem) a Urologickou klinikou Grosshadern v Mnichově (prof. Staehlerem) bylo pro účely této publikace vytvořeno vůbec první schéma papilárního renálního karcinomu (Obr. 2) - [17].

Mechanismus růstu papilárního renálního karcinomu však zůstává stále otázkou. Vysvětlení pro tento úkaz je nejspíše skryto právě v jeho mikroskopické struktuře. Jak již bylo v několika studiích popsáno, papilární renální karcinom dokáže dorůst značné velikosti a není výjimkou ani jeho spontánní ruptura [14,16]. Menší tumor (přibližně do 5 cm) je histologicky složen z jednotlivých papilárních struktur. Jádro papil se skládá z volné pojivové tkáně a kapilární sítě. Minimální zvýšení kontrastu po podání kontrastní látky u těchto nádorů je možné přičíst funkčnímu stavu nádorových kapilár, kdy kapiláry mají nižší stupeň propustnosti. S rostoucí velikostí nádoru neoplastická tkáň snadněji podstupuje nekrózu. Nekróza vede ke zvýšené koncentraci degradovaných proteinů a jiných makromolekul, čímž se zvyšuje osmotický tlak extracelulární tekutiny a toto vede k další expanzi nádoru. Nekróza ve spojení se zvýšeným obsahem kapaliny dále zvyšuje měkkou konzistenci, která je pro tento druh nádoru velmi typická [14,17].

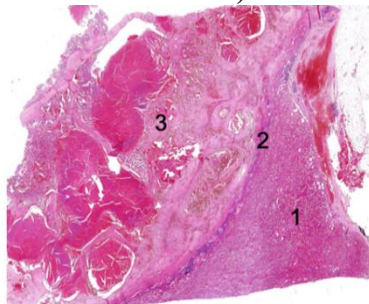
Jedna z možných hypotéz vysvětlující kulovitý tvar tohoto typu nádoru může být pak odvozena ze základních principů hydromechaniky, a to z Pascalova zákona, který se zabývá principem přenosu tlaku tekutiny. Podle těchto principů, by PRK1 stávající z pseudokapsuly a kapalného obsahu nádoru, měl tendenci přijímat kulovitý tvar. Chová se stejně jako kapalina v uzavřeném prostoru, která se tlačí všemi směry rovnoměrně. Jinými slovy, tlak kapaliny je ve všech místech stejný a prostor přijímá pravidelně kulovitý tvar.

Velikost nádoru je známým závislým ukazatelem histopatologické agresivity [21]. Díky časnější detekci jsou operovány obecně menší tumory než před lety a extrémní velikost nad 10 cm se stává vzácnou. Posun směrem k nižším kategoriím lze přičíst ke zlepšení zobrazovacích metod postupem doby [22]. Výsledky naší studie tento trend časnější diagnózy potvrzují. Byl zaznamenán statisticky nižší výskyt enormně velkých nádorů (> 100 mm) ve druhé polovině sledovaného časového období; jednalo se zde o 1 případ na 42 nálezů. V první polovině sledovaného období se jednalo o 7 na 41 nálezů ($p=0.029$).

A)



B)



Obrázek 2 - A) Schéma struktury PRK1 – dlouhé papilární struktury bez vzájemného propojení obsahují jemné mikropapiláry (1), malé buňky uspořádané v jedné vrstvě na bazální membráně papily (2), pseudokapsula (3), tekutý obsah (4); B) Histotopogram PRK1 – fyziologický renální parenchym (1), fibrózní kapsula (2), buňky papilárního renálního karcinomu typu 1 (3); H&E, zvětšeno 10x - [17]. Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň a Šiklův ústav patologie FN Plzeň ve spolupráci s Urologickou klinikou Grosshadern v Mnichově [17].

Resekční výkon je u renálních tumorů preferovanou metodou dle současných doporučených postupů EAU (Evropské urologické

asociace) - [23–25]. Z naší studie jednoznačně vyplývá, že díky charakteristickým vlastnostem PRK, zejména jeho exofytickému růstu, je ve většině případů možné resekční výkon provést.

Celkové přežití bylo v našem souboru závislé na pT kategorii tumoru. Kategorie pT2b byla málo zastoupena a obsahovala také většinu zemřelých pacientů. Navíc byla tato skupina ovlivněna rovněž vyšším věkem ve srovnání s ostatními kategoriemi. Z těchto důvodů nemá pT kategorie na celkové přežití v našem souboru bohužel tak validní hodnotu.

Studie má několik limitací. Jedná se o soubor pacientů z jedné instituce, což sebou nese nevýhodu malého vzorku pacientů. Byla zde použita pouze retrospektivní metoda výzkumu. Ze studie byli vyloučeni pacienti s terminálním onemocněním ledvin a polycystickými ledvinami, což je na jednu stranu také limitací studie, avšak rozhodli jsme se pro toto z toho důvodu, že výskyt PRK1 je u těchto nálezů častější než u běžné skupiny populace. Do studie dále nebyli zahrnuti také pacienti, kteří měli smíšený histologický nález, tzn. nález např. PRK1 a světlobuněčného renálního karcinomu v jednom a totéž nález.

2.4. Závěry studie

Z naší studie jednoznačně vyplývá, že papilární renální karcinom typu 1 se signifikantně liší od ostatních papilárních typů, a to svým vzhledem na předoperačním zobrazovacím vyšetření (častější výskyt exofytického růstu a pravidelného kulovitěho tvaru), histologicky (statisticky častější výskyt nízkého jaderného gradu) a rovněž prognosticky (příznivější 3leté přežití bez progresu onemocnění). Většina PRK1 může být řešena záchovnými výkony (resekcí ledviny). Celkové přežití je jasně ovlivněno pT kategorií tumoru.

Jeho typické klinické a radiologické vlastnosti, které jsou předurčeny jeho charakteristickou mikrostrukturou, mohou být vysvětleny pomocí základních fyzikálních a chemických zákonů.

3. Výskyt cystických lézí (BIIF - IV) mezi papilárními renálními karcinomy - studie

3.1. Metodika

Papilární renální karcinom byl histopatologicky verifikován ve 192 případech (10,0 %) z celkově odoperovaných 1913 tumorů ledvin v období od 1/2007 do 3/2017. Předoperační CT nálezy papilárních renálních karcinomů byly zhodnoceny a u jednotlivých případů cystických lézí doplněny o klasifikaci dle Bosniaka. V několika případech týkajících se zejména nejasných cystických lézí BIIF, bylo použito k našemu hodnocení také vyšetření pomocí MRI.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s terminálním onemocněním ledvin, s polycystickou chorobou ledvin, dále případy spontánní ruptury PRK a PRK jako náhodný histologický nálezy, který nebyl na předoperačním snímku patrný. Rovněž bylo nutné vyloučit případy s nedostatečným předoperačním CT zobrazením. Do studie jsme nezahrnuli také papilární nádory o velikosti $\leq 1,5$ cm dle nové WHO klasifikace 2016 nazývány papilární adenomy [1].

V této studii byla provedena analýza klinicko-patologických výsledků skupiny pacientů, kteří podstoupili chirurgickou léčbu pro cystický tumor (BIII, BIV) podle CT/MR vyšetření s následně histologicky ověřeným PRK a tyto výsledky byly dále porovnávány s údaji u pacientů, kteří podstoupili chirurgickou léčbu pro solidně vyhlížející a následně histopatologicky ověřený PRK, a to ve stejném časovém období. Dále byly tyto nálezy porovnány s histopatologickou strukturou těchto nádorů, zaměřenou zejména na jejich cystické změny nebo nekrózu. Statistická analýza – metodika viz disertační práce.

3.2. Výsledky - souhrn

Téměř 30% PRK vykazovalo cystický vzhled na CT zobrazování. Velikost nádoru se pohybovala v rozmezí od 20 do 180 mm, přičemž cysticky vyhlížející PRK vykazoval větší průměrnou velikost (72,8 mm) ve srovnání se solidně vyhlížející lézí na CT (46,1 mm, $p < 0,0001$). Celkově deset pacientů s cystou BIIF verifikovanou původně na CT vyšetření, podstoupilo rovněž chirurgický výkon. Ve

všech těchto případech byla v průběhu sledování provedena MRI, která posunula cystu do vyšší kategorie dle Bosniaka, či přímo vytvořila podezření z možného papilárního renálního karcinomu. Zaznamenali jsme statisticky významný rozdíl mezi výskytem cystického vzhledu na CT u PRK1 - 33/78 (42,3 %) a u ostatních papilárních typů 8/60 (13,3 %) – ($p=0,0002$).

Nephron šetřící výkon byl proveden u 73,9 % (102/138) pacientů. Neexistoval žádný průkazný rozdíl mezi proporci resekčních výkonů u cystického a solidního vzhledu nádoru (75,6 % (31/41); 73,2 % (71/97), $p=0,768$).

Ze 41 nádorů mající cystický vzhled na CT (BIIF - IV) bylo diagnostikováno pouze 15 (36,9 %) případů, kde byla cystická změna potvrzena rovněž histologicky (10x PRK1, 1x PRK2, 1x oPRK, 3x PRK NOS). Cystická forma PRK, potvrzená také při histopatologickém vyšetření, vykazovala ještě větší průměrnou velikost – 97,1 mm. Ačkoliv kategorie pT1 převládala v každé skupině papilárních nádorů naší studie (PRK1 82,0 %, PRK2 70,6 %, oPRK 72,3 %, PRK NOS 64,0 %), mezi histopatologicky potvrzenými tumory s cystickou složkou bylo 60 % případů \geq pT2a.

Histopatologicky byla nekróza přítomná ve 33 ze 138 (23,9 %) případů. Nekróza byla potvrzena jako statisticky významný prognostický faktor (OS - $p=0,0284$; PFS – $p=0,0025$). Byla zde nalezena jasná souvislost mezi histopatologicky potvrzeným nekrotickým PRK a cystickým vzhledem PRK popsaným na CT vyšetření ($p=0,0002$).

Bylo zjištěno, že cysticky vyhlížející PRK vykazuje nižší frekvenci recidivy a metastáz (2/41, 4,9 %) než solidně vyhlížející PRK (16/97, 16,5 %), přesto cystický vzhled nebyl prokázán jako statisticky signifikantní faktor pro přežití bez progresu (PFS - $p=0,2482$; OS – $p=0,3596$). Nezaznamenali jsme žádný případ progresu či specifického úmrtí mezi cysticky vyhlížejícími tumory dle preoperačního CT, u kterých byl histologicky verifikovanými PRK2, oPRK, PRK NOS (medián sledování 49,4 měsíců). Všechny případy progresu u těchto skupin papilárních tumorů vykazovaly na zobrazovacích metodách solidní charakter. Dle Kaplan-Meier analýzy bylo 3-leté přežití bez progresu u PRK1 89,2 %, u PRK2 72,7 %, u oPRK 88,1 %, u NOS PRK 79,5 % - $p=0,2234$ (se

statisticky významným rozdílem při porovnání skupiny PRK1 a skupiny ostatních PRK – $p=0,0025$).

3.3. Diskuze

Výskyt cystických nádorů na předoperačním CT zobrazování mezi histologicky potvrzenými papilárními renálními karcinomy není dosud znám. PRK1 je však jedním z nejčastějších histologických výsledků u původně označených komplexních cystických lézí (BIII, BIV) [26–28]. Právě díky křehké papilární struktuře tumoru, tvořené jemnými kapilárami má tendenci při svém růstu podléhat nekróze [1,5,17], která velmi často poté připomíná právě cystický vzhled na radiologickém vyšetření. Cystický vzhled na CT vyšetření může PRK připomínat také díky své charakteristicky nízké denzitě [29]. Bosniakova klasifikace je sama o sobě velmi subjektivní nástroj k hodnocení a vyžaduje velkou zkušenost. Hodnocení je velmi závislé na popisovateli.

Obecně tedy lze klasifikovat vzhled PRK pomocí zobrazovacích vyšetření jako solidní nebo cystický – Obr. 3 a 4. Ačkoliv cystický vzhled může vykazovat také řada jiných renálních karcinomů, unilokulární cystická léze bývá charakteristická spíše právě pro PRK1 [12]. Poté, co bylo zaznamenáno, že téměř jedna třetina PRK nevykazuje enhancement na multifázovém CT, Egbert a kol. [30] dospěli k závěru, že samotné hodnocení enhancementu je pro diferenciaci PRK od prosté cysty nedostatečné. Nedávné studie naznačují výhody využití MRI při diagnóze nejasných cystických lézí [30,31]. Již Bosniak a kol. tvrdili, že díky použití subtrakčních technik může MRI zjistit enhancement i u cystických lézí, kde je přítomno jen malé množství solidní tkáně [32]. Weibel a kol. doporučují provést u lézí BIIF v průběhu sledování také MRI jako doplněk CT [26].

Podle Reese a kol. [33] se dokonce zdá, že prevalence papilární histologie mezi cystickými lézemi je vyšší než se očekávalo. Egbert a kol. [30] zaznamenali 10 z 55 (18 %) PRK s cystickými změnami dominantními na CT. V naší studii se jednalo o 29,7 % (41/138). Histopatologicky potvrzený cystický typ PRK je však vzácnější (15/138 – 10,9 %).

Ačkoli prognóza cystického PRK není dosud známa, většina chirurgicky řešených maligních cystických lézí má nízký stage a nízký jaderný grade [26,27,33,34]. Mezi histopatologicky potvrzenými cystickými PRK však v naší studii nízký stage nepřevládá (40,0 % případů bylo \leq pT1b) a nízký jaderný grade byl jednoznačně dominantní pouze v histologii PRK1. Přesto však tyto nádory nevykazují známky agresivního chování. Důvodů, proč mají cystické nádory relativně příznivou prognózu, je zřejmě hned několik. Například by se tento fakt dal vysvětlit tím, že stávající hodnocení dle TNM klasifikace může jejich biologickou agresivitu nadhodnocovat [28], protože je podstatná část objemu těchto cystických lézí reprezentována tekutým obsahem spíše než solidními hmotami.

Přestože přítomnost nekrózy je obecně považována za nepříznivý prognostický faktor, Pecková a kol. [12] potvrdili, že v případě rozsáhlé až zkapalnělé nekrózy, zvláště u podskupiny PRK 1 s unilokulárními cystami naplněnými nekrotickými či hemoragickými hmotami, tomu může být jinak. Takto rozsáhlá nekróza nevykazuje takový stupeň agresivity, jelikož v takové tkáni zbývá velmi málo životaschopných nádorových buněk. Také Brinker a kol. potvrzují, že prognostický význam nekrózy nebo cystických změn u nádorů ledvin není doposud zcela jasný [35].

Ačkoliv bylo vyvinuto několik klinických skórovacích předoperačních systémů, které podporují rozhodování o strategii léčby nádorů ledvin [18,27,36–42]. žádný nezahrnuje vzhled nádoru na zobrazovacích metodách. Jeden z možných návrhů takovéto klasifikace je znázorněn v Tab. 2 – H.O.R.A. nephrometric scoring system.

Tabulka 2 - H.O.R.A. nephrometric scoring system.

	1pt	2pts	3pts
(H) ilus Location relative to the	Lower pole	Upper pole	Centrally
(O) rganization	\geq 50% exophytic	< 50% exophytic	Entirely endophytic
(R) adius (cm)	\leq 4	> 4 but < 7	\geq 7
(A) pppearance on imaging methods	Cystic	Mixed	Solid

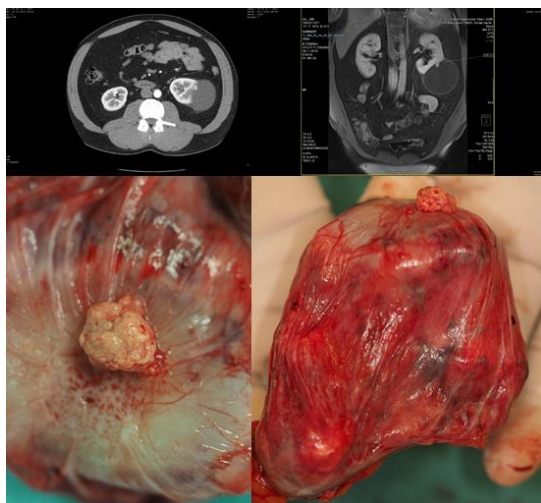
Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň

Huber a kol. [43] jako první uvedli, že cystická morfolgie na předoperačních zobrazovacích metodách může předpovědět tumor s nižším maligním potenciálem. Tento fakt by mohl umožnit volbu méně invazivních léčebných postupů u těchto vybraných pacientů. Nicméně v našem souboru byl resekční výkon typický pro celou kohortu PRK právě díky jeho typickému exofytickému růstu a pravidelnému kulovitému tvaru. Nicméně, jak již bylo řečeno, bez ohledu na chirurgický přístup mají pacienti s cystickými tumory ledvin vynikající celkové přežití. Kromě toho v současné době neexistují publikované studie uvádějící, že chirurgická léčba cysty Bosniak III nebo IV zlepšuje kvalitu života či celkové přežití pacientů [27].

Limitací naší studie je její retrospektivní charakter a také omezená velikost vzorku pacientů, která byla dána také na vrub vysokému počtu případů, které musely být ze studie vyloučeny, a to zejména z důvodu nedostatečné kvality zobrazení (zejména chybění nativní fáze). Vzhledem k tomu, že naše studie byla retrospektivní a případy byly shromažďovány téměř 10 let, vyšetření byla provedena na různých CT snímačích, které používaly různé kolimace řezu. Kromě toho se také měnil typ a množství intravenózního kontrastního materiálu. Také je nutno zohlednit poměrně krátkou dobu sledování pacientů.



Obrázek 3 – Tumor dolního pólu pravé ledviny solidního vzhledu u 75letého pacienta. A) CT zobrazení. B) Na řezu okrové až cihlové barvy, rozbředlé konzistence. Histologicky PRK1. Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň



Obrázek 4 - Komplikovaná cysta při dolním pólu levé ledviny se solidními ložisky u 72letého pacienta, u kterého byl histologicky verifikován PRK1 pT1a, G2 dle ISUP/WHO. A) CT zobrazení – cysta Bosniak IIF. B) MRI zobrazení téhož – cysta Bosniak III. C) Detail. D-E) Stěna cysty se solidní složkou tumoru.
Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň

3.4. Závěry studie

Domníváme se, že cystický vzhled PRK na CT vyšetření může mít určitou pozitivní prediktivní prognostickou hodnotu. Cystický vzhled PRK na zobrazovacích metodách je charakteristický zejména pro PRK1. Domníváme se, že je zapotřebí vyvinout předoperační skórovací systém, který by zohlednil také vzhled tumoru (cystický/solidní) na předoperačním vyšetření.

Předoperační CT vyšetření může v některých případech podcenit onkologický potenciál cysty Bosniak IIF. Proto je třeba důkladně tyto léze zhodnotit, aby se zabránilo chybné interpretaci. Z těchto důvodů si myslíme, že je vhodné v nejasných případech (zejména v případech cyst BIIF), provést vyšetření magnetickou rezonancí, která má jasný klinický dopad na další strategii u těchto pacientů.

4. Souhrn

Cílem této disertační práce bylo podrobně zpracovat soubor pacientů Urologické kliniky FN Plzeň s chirurgicky řešeným a histologicky verifikovaným papilárním renálním karcinomem za posledních devět let.

Bylo prokázáno, že PRK představuje velmi heterogenní skupinu nádorů lišících se klinicky, histologicky, geneticky, imunohistochemicky a také prognosticky. Klasické striktní dělení pouze na papilární renální karcinom typ 1 a typ 2 je pro běžnou klinickou praxi nedostačující, což naznačuje, že by měla být jeho klasifikace modifikována.

Nejvíce homogenní skupinu představuje papilární renální karcinom typu 1. Jeho typickými znaky jsou kulovitý tvar, exofytický růst, nízký histologický grade a velmi dobrá prognóza, kdy metastazující onemocnění je spíše vzácností. Většina PRK1 může být řešena záchovnými výkony (resekcí ledviny) s výbornými prognostickými výsledky. Jeho typické klinické a radiologické vlastnosti, které jsou předurčeny jeho charakteristickou mikrostrukturou, mohou být vysvětleny pomocí základních fyzikálních a chemických zákonů.

Pro PRK1 je také charakteristický cystický vzhled na zobrazovacích vyšetřeních, a to daleko častěji ve srovnání s ostatními papilárními typy renálních karcinomů. Díky svému často jasně kulovitému, pravidelnému tvaru a typicky hypodenzním vlastnostem, může často připomínat (zejména na CT zobrazení) komplikovanou cystu Bosniak III nebo IV, ale také cystu doporučenou ke sledování (cystu Bosniak IIF). Cystický vzhled může být způsoben také sekundárně cystickou degenerací či extenzivní nekrózou. Právě nekróza solidních tumorů se může často jevit jako komplikovaná cysta. Pro běžnou praxi proto jednoznačně doporučujeme v průběhu sledování cystické léze BIIF (určené prvotně dle CT vyšetření) doplnit paralelně také vyšetření magnetickou rezonancí.

Dle našich závěrů jsou velikost nádoru, solidní vzhled na zobrazovacích metodách, jiný histologický podtyp PRK než PRK1 a nukleární grade ≥ 3 , významně asociovány s horší prognózou. Přestože přítomnost nekrózy je obecně považována za nepříznivý prognostický faktor, v případě rozsáhlé až zkapalnělé nekrózy,

zvláště pak u podskupiny PRK1 s unilokulárními cystami vyplněnými nekrotickými či hemoragickými hmotami, by toto pravidlo nemuselo být podmínkou.

Jelikož se zdá, že cystická morfologie na zobrazovacích metodách může předpovědět indolentní chování papilárního renálního karcinomu, domníváme se, že je zapotřebí vyvinout předoperační skórovací systém, který by zohlednil také vzhled tumoru (cystický/solidní) na předoperačním vyšetření. Tento fakt by mohl umožnit volbu méně invazivních léčebných postupů u těchto vybraných pacientů. Naše závěry bude do budoucna nutné ověřit na bázi větších multicentrických studií.

5. Summary

The aim of this dissertation work was an analysis of a group of patients with surgically treated and histologically verified pRCC at the Urology Department of the University Hospital in Pilsen in the last nine years.

The heterogeneity of pRCCs has been proven clinically, histologically, genetically, immunohistochemically, as well as also prognostically. The strict official division of these tumours into type 1 and type 2 is not sufficient for clinical practice and should therefore be modified.

The most homogeneous group is that of pRCC type 1. Typical signs of pRCC1 are a spherical shape, an exophytic growth, a low histological grade and a very good prognosis; with metastatic disease manifesting rather scarcely. The majority of pRCC1s can be resolved using nephron sparing surgery, with excellent prognostic results. Its typical clinical and radiological properties, predetermined by its characteristic microstructure, can be explained using basic physical and chemical laws.

pRCC1 also has a characteristic cystic appearance on imaging methods more often than other types of papillary renal carcinoma. Due to its often spherical, regular shape and typically hypodense attributes it can often be taken for a complicated Bosniak III or IV cyst (particularly on CT imaging), or a cyst that would be monitored (Bosniak IIF cyst). The cystic appearance can also be caused by

secondary cystic degeneration or extensive necrosis. Necrosis of solid tumours may often appear to be a complicated cyst. It is therefore strongly recommended to complement the monitoring of a BIIF cystic lesion (determined primarily by a CT scan) with magnetic resonance imaging.

According to our findings tumour size, solid appearance on imaging methods, a histologic pRCC subtype other than pRCC1 and a nuclear grade ≥ 3 are associated with a worse prognosis. Although the presence of necrosis is generally considered to be an unfavourable prognostic factor, extensive up to liquefied necrosis may not necessarily be considered an unfavourable prognostic factor, especially in the pRCC1 subgroup with unilocular cysts filled with necrotic or hemorrhagic masses.

Since cystic morphology in imaging methods seems to predict the indolent behaviour of papillary renal carcinoma, we believe it is necessary to develop a preoperative scoring system that will also take into account the appearance of the tumour (cystic vs. solid) on the preoperative examination. This could allow for less invasive treatment in these selected patients. Our findings will need to be verified via larger multicenter studies.

6. Literatura

- 1 Moch H, Humphrey PH, Ulbright TM, Reuter VE (Eds): WHO Classification of Tumours of the Urinary System and male Genital Organs (4th edition). IARC 2016;356pp.
- 2 Hes O, Brunelli M, Hora M, Michal M: A novel oncocytoid papillary renal cell carcinoma, type 2, with aberrant cytogenetic abnormalities: oncocytic papillary renal cell carcinoma? Pathology. 2013 Jun;45(4):441.
- 3 Kuroda N, Kanomata N, Yamaguchi T, Imamura Y, Ohe C, Sakaida N, et al.: Immunohistochemical application of S100A1 in renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma. Med Mol Morphol 2011;44:111–115.
- 4 Lefèvre M, Couturier J, Sibony M, Bazille C, Boyer K, Callard P, Vieillefond A, Allory Y.: Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. Am J Surg Pathol 2005;29(12):1576-81.
- 5 Ůrge T, Hes O, Ferda J, Chudáček Z, Eret V, Michal M, et al.: Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. World J Urol 2010;28:513–517.
- 6 Hes O, Brunelli M, Michal M, Cossu Rocca P, Hora M, Chilosi M, et al.: Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic,

- immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2006 Jun;10(3):133-9.
- 7 Strigley JR, Delahunt B: Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23.
- 8 Xia Q-Y, Rao Q, Shen Q, Shi S-S, Li L, Liu B, et al.: Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing distinct morphology, extended immunohistochemical profile and cytogenetic features. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:1392–1399.
- 9 Argani P, Netto J. George, Parwani V. Anil: Papillary Renal Cell Carcinoma With Low-grade Spindle Cell Foci: A Mimic of Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32(9):1353-1359.
- 10 Cantley R, Gattuso P, Cimbaluk D: Solid Variant of Papillary Renal Cell Carcinoma With Spindle Cell and Tubular Components. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1210–1214.
- 11 Pivovarcikova K, Peckova K, Martinek P, Montiel DP, Kalusova K, Pitra T, et al.: “Mucin”-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of seven cases. *Virchows Arch* 2016;469:71–80.
- 12 Peckova K, Martinek P, Pivovarcikova K, Vanecek T, Alaghebandan R, Prochazkova K, et al.: Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2017 Feb;26:23-30.
- 13 Val-Bernal JF, Gómez-Román JJ, Vallina T, Villoria F, Mayorga M, García-Arranz P.: Papillary (chromophil) renal cell carcinoma with mucinous secretion. *Pathol Res Pr* 1999;195(1):11-7.
- 14 Hora M, Hes O, Boudova L, Chudacek Z, Ouda Z, Michal M, et al.: Papilarni renalni karcinom. *Czech Urol* 2002;6:26–31.
- 15 Hora M, Hes O, Reischig T, Ůrge T, Klečka J, Ferda J, et al.: Tumours in End-Stage Kidney. *Transplant Proc* 2015;40:3354–3358.
- 16 Hora M, Hes O, Klecka J, Boudová L, Chudáček Z, Kreuzberg B, et al.: Rupture of papillary renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:481–484.
- 17 Procházková K., Staehler M., Travníček I. et al.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of its Surgical Treatment. *Urol Inter* 2017;98,2,148-155.
- 18 Kutikov A, Uzzo RG: The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *J Urol* 2015;182:844–853.
- 19 Brierley D. James, Gospodarowicz K. Mary, Wittekind Christian: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. ISBN: 978-1-119-26357-9, 272 pages, December 2016, Wiley-Blackwell.
- 20 Bard RH, Lord B, Fromowitz F: Papillary adenocarcinoma of kidney. II. Radiographic and biologic characteristics. *Urology.* *Urology* 1982;19:16–20.
- 21 Remzi M, Özsoy M, Klingler H-C, Susani M, Waldert M, Seitz C, et al.: Are Small Renal Tumors Harmless? Analysis of Histopathological Features According to Tumors 4 Cm or Less in Diameter. *J Urol* 2016;176:896–899.

- 22 Tsui K-H, Shvarts O, Smith Rb, Figlin R, De Kernion Jb, Belldegrun A: Renal Cell Carcinoma: Prognostic Significance Of Incidentally Detected Tumors. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):426-30.
- 23 Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al.: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015;67:913–924.
- 24 Dong D, Ji Z, Li H, Yan W, Zhang Y.: Laparoscopic Nephron Sparing Surgery Assisted with Laparoscopic Ultrasonography on Centrally Located Renal Tumor - Single Center Experience. *Urol Int*. 2016;97(2):195-9.
- 25 Bahouth ZI, Halachmi S, Masarwa I, Avitan O, Nativ O.: Nephron Sparing Surgery for Renal Mass: Is There Any Difference between Oncocytoma and Malignant Lesions. *Urol Int* 2017;98:134-137.
- 26 Weibl P, Hora M, Kollarik B, Shariat S, Klatte T: Management, pathology and outcomes of Bosniak category IIF and III cystic renal lesions. *World J Urol* 2015;33:295–300.
- 27 Smith AD, Allen BC, Sanyal R, Carson JD, Zhang H, Williams JH, et al.: Outcomes and Complications Related to the Management of Bosniak Cystic Renal Lesions. *Am J Roentgenol* 2015;204:W550–W556.
- 28 Donin NM, Mohan S, Pham H, Chandarana H, Doshi A, Deng F-M, et al.: Clinicopathologic Outcomes of Cystic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Feb;13(1):67-70.
- 29 Oh TH, Seo IY: The role of Bosniak classification in malignant tumor diagnosis: A single institution experience. *Investig Clin Urol* 2016;57:100–105.
- 30 Egbert ND, Caoili EM, Cohan RH, Davenport MS, Francis IR, Kunju LP, et al.: Differentiation of Papillary Renal Cell Carcinoma Subtypes on CT and MRI. *Am J Roentgenol* 2013;201:347–355.
- 31 Mirka H, Korcakova E, Kastner J, Hora M, Hes O, Hosek P, et al.: Diffusion-weighted Imaging Using 3.0 T MRI as a Possible Biomarker of Renal Tumors. *Anticancer Res* 2015;35:2351–2357.
- 32 Bosniak MA: The Bosniak Renal Cyst Classification: 25 Years Later. *Radiology* 2012;262:781–785.
- 33 Reese AC, Johnson PT, Gorin MA, Pierorazio PM, Allaf ME, Fishman EK, et al.: Pathological characteristics and radiographic correlates of complex renal cysts. *Urol Oncol* 2014;32:1010–1016.
- 34 Han HH, Choi KH, Oh YT, Yang SC, Han WK: Differential Diagnosis of Complex Renal Cysts Based on Lesion Size along with the Bosniak Renal Cyst Classification. *Yonsei Med J* 2012;53:729–733.
- 35 Brinker DA, Amin MB, de Peralta-Venturina M, Reuter V, Chan DY, Epstein JI.: Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers. *Am J Surg Pathol* 2000;24(7):988-95.
- 36 Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al.: Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–793.

- 37 Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin H-Y, Ercole CE, Sexton WJ, et al.: Zonal NePhRO Scoring System: A Superior Renal Tumor Complexity Classification Model. Clin Genitourin Cancer. 2014 Feb;12(1):e13-8.
- 38 Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC: Diameter-Axial-Polar Nephrometry: Integration and Optimization of R.E.N.A.L. and Centrality Index Scoring Systems. J Urol. 2012 Aug;188(2):384-90.
- 39 Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS: Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method. J Urol. 2010 May;183(5):1708-13.
- 40 Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Corradi RB, et al.: An Arterial Based Complexity (Abc) Scoring System To Assess The Morbidity Profile Of Partial Nephrectomy. Eur Urol 2016;69:72–79.
- 41 Tannus M, Goldman SM, Andreoni C.: Practical and intuitive surgical approach renal ranking to predict outcomes in the management of renal tumors: a novel score tool. J Endourol 2014 Apr;28(4):487-92.
- 42 Tobert CM, Shoemaker A, Kahnoski RJ, Lane BR: Critical appraisal of first-generation renal tumor complexity scoring systems: Creation of a second-generation model of tumor complexity. Urol Oncol. 2015 Apr;33(4):167.e1-6.
- 43 Huber J, Winkler A, Jakobi H, Bruckner T, Roth W, Hallscheidt P, et al.: Preoperative decision making for renal cell carcinoma: Cystic morphology in cross-sectional imaging might predict lower malignant potential. Urol Oncol. 2014 Jan;32(1):37.

Seznam publikací doktoranda jako autora/spoluautora (dle data vydání)

Králičková Anna, Eberlová Lada, Kalusová Kristýna, Gregor Tomáš, Kochová Petra, Liška Václav, Králičková Milena, Tonar Zbyněk. Quantification of liver microcirculation using X-ray microtomography of vascular corrosion casts. Key Engineering Materials, 592-593, January 2014, 505-508

Hora Milan, Ůrge Tomáš, Kalusová Kristýna, Michal Michal, Chudáček Zdeněk, Ferda Jiří, Hes Ondřej. Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia). Česká urologie 2014, 18, 1, 9-20

Hora Milan, Trávníček Ivan, Kalusová Kristýna, Hes Ondřej, Pizinger Karel, Fikrle Tomáš, Říčař Jan, Kazakov Dmitry, Kacerovská Denisa, Michal Michal. Penis šetřící metody léčby nižších T kategorií karcinomu penisu. Česká urologie 2014, 18, 3, 199-207

Hora Milan, Ůrge Tomáš, Stránský Petr, Trávníček Ivan, Pitra Tomáš, Kalusová Kristýna, Dolejšová Olga, Petersson Fredrik, Krčma Michal, Chlosta Piotr. **Laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy - own experience and matched case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy.** *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 2014,9,4,596-602

Pecková Květoslava, Vaněček Tomáš, Martínek Petr, Spagnolo Dominic, Kuroda Naoto, Brunelli Matteo, Vranic Semir, Djuricic Slavisa, Rotterova Pavla, Daum Ondřej, Kokošková Bohuslava, Veselá Pavla, Pivovarčíková Kristýna, Bauleth Kevin, Dubová Magdaléna, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Michal Michal, Hes Ondřej. **Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature.** *Annals of Diagnostic Pathology* 2014,18,6,351-357. IF 2014 - 1.112

Kalusová Kristýna, Trávníček Ivan, Eberlová Lada, Pivovarčíková Kristýna, Hes Ondřej, Eret Viktor, Pitra Tomáš, Hora Milan. **Komplikace po lokální aplikaci cizorodého materiálu do podkoží penisu.** *Česká urologie* 2015,19,1,64-68

Hayes Malcolm, Pecková Květoslava, Martínek Petr, Hora Milan, Kalusová Kristýna, Straka Lubomir, Daum Ondřej, Kokošková Bohuslava, Rotterová Pavla, Pivovarčíková Kristýna, Branžovský Jindřich, Dubová Magdaléna, Veselá Pavla, Michal Michal, Hes Ondřej. **Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma.** *Virchows Archiv* 2015,466,3,313-322. IF 2015 – 2.613

Hora Milan, Eret Viktor, Stránský Petr, Ůrge Tomáš, Pitra Tomáš, Kalusová Kristýna, Ferda Jiří, Hes Ondřej. **Laparoskopická resekcce tumorů ledviny.** *Česká urologie* 2015,19,2,103-105

Pecková Květoslava, Martínek Petr, Sperga Maris, Montiel Delia Perez, Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Pivovarčíková Kristýna, Rychlý Boris, Vranic Semir, Davidson Whitney, Vodička Josef, Dubová Magdaléna, Michal Michal, Hes Ondřej. **Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma.** *Annals of Diagnostic Pathology* 2015,19,4,226-231. IF 2015 – 1.022

Pecková Květoslava, Martínek Petr, Ohe Chisato, Kuroda Naoto, Bulimbasic Stela, Mundo Enric Condom, Montiel Delia Perez, Lopez Jose I., Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Kokošková Bohuslava, Dubová Magdaléna, Pivovarčíková Kristýna, Bauleth Pele Kevin D'almeida, Grossmann Petr, Hora Milan, Kalusová Kristýna, Davidson Whitney, Slouka David, Šulc Miroslav, Buzrla Petr, Mírka Hynek, Michal Michal, Hes Ondřej. **Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine and neuroendocrine-like features. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and array comparative genomic**

hybridization analysis of 18 cases and review of the literature. Annals of Diagnostic Pathology 2015,19,4,261-268. IF 2015 – 1.022

Trávníček Ivan, Branžovský Jindřich, Kalusová Kristýna, Hes Ondřej, Holubec Luboš, Bauleth Pele Kevin D'almeida, Ůrge Tomáš, Hora Milan. **Tissue Biomarkers in Predicting Response to Sunitinib Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma.** Anticancer Research 2015,35,10,5661-5666. IF 2015 – 1.895

Hora Milan, Eret Viktor, Stránský Petr, Trávníček Ivan, Dolejšová Olga, Kalusová Kristýna, Pitra Tomáš, Chudáček Zdeněk, Hes Ondřej. **Fotoselektivní vaporizace prostaty (PVP) s laparoskopickou divertikulektomií (LD) močového měchýře.** Česká urologie 2015,19,3,185-187

Hora Milan, Stránský Petr, Eret Viktor, Kalusová Kristýna, Pitra Tomáš, Hes Ondřej. **Laparoskopická resekce leiomyomu trigona močového měchýře.** Česká urologie 2015,19,4,253-255

Eberlová Lada, Liška Václav, Mirka Hynek, Gregor Tomáš, Tonar Zbyněk, Pálek Richard, Skála Martin, Brůha Jan, Vyčítal Ondřej, Kalusová Kristýna, Haviar Stanislav, Králíčková Milena, Lametschwandner Alois. **Porcine Liver Vascular Bed in Biodur E20 Corrosion Casts.** Folia Morphologica 2016,75,2,154-161. IF 2016 – 0.469

Hes Ondřej, Mundo Enric Condom, Pecková Květoslava, Lopez Jose I., Martínek Petr, Vaněček Tomáš, Falconieri Giovanni, Agaimy Abbas, Davidson Whitney, Petersson Fredrik, Bulimbasic Stela, Damjanov Ivan, Jimeno Mireya, Ulamec Monika, Podhola Miroslav, Sperga Maris, Foix Maria Pane, Shelekhova Ksenya, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Rotterová Pavla, Daum Ondřej, Pivovaráčková Kristýna, Michal Michal. **Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell Carcinoma A Distinctive Subtype of Papillary Renal Cell Carcinoma?** American Journal of Surgical Pathology 2016,40,5,664-675. IF 2016/17 – 5.363

Skenderi Faruk, Ulamec Monika, Vranic Semir, Bilalovic Nurija, Pecková Květoslava, Rotterová Pavla, Kokošková Bohuslava, Trpkov Kiril, Veselá Pavla, Hora Milan, Kalusová Kristýna, Sperga Maris, Montiel Delia Perez, Cabrero Isabel Alvarado, Bulimbasic Stela, Branžovský Jindřich, Michal Michal, Hes Ondřej. **Cystic renal oncocytoma and tubulocystic renal cell carcinoma: morphologic and immunohistochemical comparative study.** Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology 2016,24,2,112-119. IF 2015 – 1.553

Pivovaráčková Kristýna, Pecková Květoslava, Martínek Petr, Montiel Delia Perez, Kalusová Kristýna, Pitra Tomáš, Hora Milan, Skenderi Faruk, Ulamec Monika, Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Ondič Ondřej, Dubová Magdaléna, Čuřík Romuald, Dunatov Ana, Svoboda Tomáš, Michal Michal, Hes Ondřej. **"Mucin"-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and**

molecular genetic analysis of seven cases. *Virchows Archiv* 2016,469,1,71-80. IF 2016/17 – 2.848

Ulacec Monika, Skenderi Faruk, Zhou Ming, Krušlin Božo, Martínek Petr, Grossmann Petr, Pecková Květoslava, Alvarado-Cabrero Isabel, Kalusová Kristýna, Kokošková Bohuslava, Rotterová Pavla, Hora Milan, Daum Ondřej, Dubová Magdaléna, Bauleth Pele Kevin D'almeida, Slouka David, Sperga Maris, Davidson Whitney, Rychlý Boris, Perez Montiel Delia, Michal Michal, Hes Ondřej. **Molecular genetic alterations in renal cell carcinomas with tubulocystic pattern: tubulocystic renal cell carcinoma, tubulocystic renal cell carcinoma with heterogenous component and familial leiomyomatosis-associated renal cell carcinoma. Clinicopathologic and molecular genetic analysis of 15 cases.** *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2016,24,7,521-530. IF 2015 – 1.553

Foix Maria Pané, Dunatov Ana, Martínek Petr, Mundó Enric Condom, Suster Saul, Sperga Maris, Lopez Jose I., Ulacec Monika, Bulimbasic Stela, Montiel Delia Perez, Alaghebandan Reza, Pecková Květoslava, Pivovarčíková Kristýna, Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Skenderi Faruk, Procházková Kristýna, Dušek Martin, Hora Milan, Michal Michal, Hes Ondřej. **Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant.** *Virchows Archiv* 2016,469,6,669-678. IF 2016/17 – 2.848

Hora Milan, Eret Viktor, Trávníček Ivan, Procházková Kristýna, Pitra Tomáš, Dolejšová Olga, Hes Ondřej, Petersson Frederic. **Surgical treatment of kidney tumors - contemporary trends in clinical practice.** *Central European Journal of Urology* 2016,69,4,341-346

Hora Milan, Procházková Kristýna, Šobrová Alžběta, Eret Viktor, Dolejšová Olga, Stránský Petr. **Laparoskopická nefropexie.** *Česká urologie* 2016,20,3,189-191

Procházková Kristýna, Hora Milan, Eret Viktor, Stránský Petr, Ůrge Tomáš, Pitra Tomáš, Hošek Petr, Ferda Jiří, Hes Ondřej. **Otevřená resekcce papilárního renálního karcinomu kategorie cT2a - video.** *Česká urologie* 2016,20,3,192-194

Pitra Tomáš, Pivovarčíková Kristýna, Trávníček Ivan, Procházková Kristýna, Hes Ondřej, Mírka Hynek, Tupý Radek, Hora Milan. **Cystické tumory ledvin.** *Česká urologie* 2016,20,3,204-213

Hora Milan, Stránský Petr, Eret Viktor, Procházková Kristýna, Pitra Tomáš, Kouba Jiří, Dolejšová Olga. **Laparoskopická reimplantace ureteru – video.** *Česká urologie* 2016,20,2,97-99

Pecková Květoslava, Martínek Petr, Pivovarčíková Kristýna, Vaněček Tomáš, Alaghebandan Reza, Procházková Kristýna, Perez Montiel Delia, Hora Milan, Skenderi Faruk, Ulacec Monika, Rotterová Pavla, Daum Ondřej, Ferda Jiří,

Davidson Whitney, Ondič Ondřej, Dubová Magdaléna, Michal Michal, Hes Ondřej. **Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases.** *Annals of Diagnostic Pathology*,26,February 2017,23-30. IF 2016/17 – 1.734

Hora Milan, Eret Viktor, Drápelová Blanka, Stránský Petr, Pitra Tomáš, Procházková Kristýna, Ferda Jiří, Hes Ondřej. **Retroperitoneoskopická reseke tumoru ledviny – video.** *Česká urologie* 2017,21,1,13-15

Vaněček Tomáš, Pivovaráčková Kristýna, Pitra Tomáš, Pecková Květoslava, Rotterova Pavla, Daum Ondřej, Davidson Whitney, Perez Montiel Delia, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Ondič Ondřej, Dubová Magdaléna, Michal Michal, Hes Ondřej. **Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29.** *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2017,25,2,117-121. IF 2015 – 1.553

Procházková Kristýna, Staehler Michael, Trávníček Ivan, Pitra Tomáš, Eret Viktor, Ůrge Tomáš, Eberlová Lada, Roušarová Milena, Hošek Petr, Chudáček Zdeněk, Ferda Jiří, Hes Ondřej, Hora Milan. **Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment.** *Urologia Internationalis* 2017,98,2,148-155. IF 2016/17 – 1.611

May Matthias, Surcel Cristian, Capitano Umberto, Dell'Oglioc Paolo, Klatt Tobias, Shariat Shahrokh, Ecke Thorsten, Wolff Ingmar, Vergho Daniel, Wagener Nina, Huck Nina, Pahernik Sascha, Zastrow Stefan, Wirth Manfred, Borgmann Hendrik, Haferkamp Axel, Musquera Mireia, Krabbe Laura M., Herrmann Edwin, Scavuzzo Anna, Mirvald Cristian, Hutterer Georg, Zigeuner Richard, Stief Christian G., Waidelich Raphaela, Cindolo Luca, Kalusová Kristýna, Brookman-May Sabine D. **Prognostic and discriminative power of the 7th TNM classification for patients with surgically treated papillary renal cell carcinoma: results of a multi-institutional validation study (CORONA subtype project).** *Scandinavian Journal of Urology* 2017,51,4,269-276. IF 2016/17 – 1.513

Borgmann Hendrik, Musquera Mireia, Haferkamp Axel, Vilaseca A, Klatt Tobias, Shariat Shahrokh, Scavuzzo Anna, Jimenez Rios MA, Wolff Ingmar, Capitano Umberto, Dell'Oglioc Paolo, Krabbe Laura M., Herrmann Edwin, Ecke Thorsten, Vergho Daniel, Huck Nina, Wagener Nina, Pahernik Sascha, Zastrow Stefan, Wirth Manfred, Surcel Cristian, Mirvald Cristian, Procházková Kristýna, Hutterer Georg, Zigeuner Richard, Cindolo Luca, Hora Milan, Stief Christian G., May Matthias, Brookman-May Sabine D. **Prognostic significance of Fuhrman grade and age for cancer-specific and overall survival in patients with papillary renal cell carcinoma: results of an international multi-institutional study on 2189 patients.** *World J Urol* 2017 Dec 23;35(12):1891-1897. IF 2016/17 – 2.743.

Rotterova P, Martinek P, Alaghebandan R, Prochazkova K, Damjanov I, Rogala J, Suster S, Perez-Montiel D, Alvarado-Cabrero I, Sperga M, Svajdler M, Michalova

K, Pivovarcikova K, Daum O, Hora M, Dusek M, Ondic O, Stehlikova A, Michal M, Hes O. High-grade renal cell carcinoma with emperipolesis: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular-genetic analysis of 14 cases. Histol Histopathol. 2017 Sep 1:11925. doi: 10.14670/HH-11-925. [Epub ahead of print]. IF 2016/2017 - 2.025.