



25. SJEZD ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH PATOLOGŮ

23. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI HISTOLOGICKÝCH LABORANTŮ

15. – 16. listopadu 2018
Mikulov, hotel Galant



PROGRAM SJEZDU
SBORNÍK ABSTRAKT



Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Společnost českých patologů ČLS JEP

a

Česká společnost histologických laborantů

pořádají

25. SJEZD ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH PATOLOGŮ

23. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI HISTOLOGICKÝCH LABORANTŮ

15. – 16. listopadu 2018

Mikulov, hotel Galant

Hlavní partner sjezdu



Partneři sjezdu



Sborník abstrakt:

25. SJEZD ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH PATOLOGŮ
23. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI HISTOLOGICKÝCH LABORANTŮ

© Editor: doc. MUDr. Leoš Křen, Ph.D, MUDr. Zdeněk Pavlovský

Vydavatel: MSD

ISBN 978-80-7392-300-6

Programový výbor

doc. MUDr. Leoš Křen, Ph.D.

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

prim. MUDr. Zdeněk Pavlovský

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Drahomíra Procházková

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Mgr. Jana Vaculová, Ph.D.

předsedkyně České společnosti histologických laborantů

Hlavní témata

- Hematopatologie
- Patologie dětského věku
- Prediktivní diagnostika
- Varia

Organizační garant sjezdu

SYMMA, spol. s r.o.

Aleš Martinek

Olomoucká 797/80

618 00 Brno

Mobil: +420 607 650 654

E-mail: a.martinek@symma.cz

www.symma.cz

PARTNEŘI A VYSTAVOVATELÉ

Hlavní partner a vystavovatel



Merck Sharp & Dohme s.r.o., Praha

Partneři a vystavovatelé



AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Praha



ROCHE s.r.o., Praha

Vystavovatelé



bamed s.r.o., Litvínovice



BioVendor – Laboratorní medicína a.s., Brno



Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha



Carl Zeiss spol. s r.o., Praha



Dispolab, s.r.o., Brno



HPST, s.r.o., Praha



MEDESA s.r.o., Polička



MEGABOOKS CZ, spol. s r.o., Praha



NEWTON Technologies, a.s., Praha



NIKON CEE GmbH, odštěpný závod, Praha



OLYMPUS CZECH GROUP, S.R.O., ČLEN KONCERNU, Praha



PRAGOSTEM s.r.o., Pardubice



STEINER, s.r.o., Praha



YBUX, s.r.o., Brno



ZENA-R, spol. s r.o., České Budějovice

Prezentující se firmy



Spinchem s.r.o., Plzeň



TRIGON PLUS s.r.o., Čestlice

ČASOVÝ PLÁN

LÉKAŘSKÁ SEKCE – SÁL AURELIUS

14. listopadu 2018

17.00 – 19.00 hod Registrace účastníků

15. listopadu 2018

8.00 – 12.30 hod Registrace účastníků

9.30 – 9.45 hod Zahájení sjezdu

10.00 – 12.00 hod Přednáškový blok I.
Hematopatologie

12.00 – 13.00 hod Oběd

13.00 – 14.45 hod Přednáškový blok II.
Varia I.

14.45 – 15.15 hod Coffee break

15.15 – 17.20 hod Přednáškový blok III.
Varia II.

17.20 – 17.30 hod Coffee break

17.30 – 19.00 hod Přednáškový blok IV.
Prediktivní diagnostika

20.00 – 24.00 hod Společenský večer

16. listopadu 2018

8.30 – 10.00 hod Registrace účastníků

9.00 – 10.30 hod Přednáškový blok IV.
Patologie dětského věku

10.30 – 10.45 hod Coffee break

10.45 – 12.15 hod **Skříčkový seminář I.**

12.15 – 13.00 hod Oběd

13.00 – 14.30 hod **Skříčkový seminář II.**

14.30 – 14.35 hod Závěr sjezdu

ČASOVÝ PLÁN

SEKCE HISTOLOGICKÝCH LABORANTŮ – SÁL CABERNET

14. listopadu 2018

17.00 – 19.00 hod Registrace účastníků

15. listopadu 2018

8.00 – 12.30 hod Registrace účastníků

9.30 – 9.45 hod Zahájení sjezdu

9.45 – 10.45 hod Přednáškový blok I.
Molekulární patologie

10.45 – 11.15 hod Coffee break

11.15 – 12.45 hod Přednáškový blok II.
Varia

12.45 – 13.35 hod Oběd

13.35 – 15.05 hod Přednáškový blok III.
Imunohistochemie

15.05 – 15.35 hod Coffee break

15.35 – 17.00 hod Přednáškový blok IV.
Cytologie

20.00 – 24.00 hod Společenský večer

16. listopadu 2018

8.30 – 10.00 hod Registrace účastníků

9.00 – 10.30 hod **Panelová diskuze na téma „Imunohistochemie“**

10.30 – 10.45 hod Coffee break

10.45 – 12.15 hod **Panelová diskuze na téma „Cytologie“**

12.15 – 12.20 hod Závěr sjezdu

12.20 – 13.30 hod Oběd

See more with the VENTANA MMR IHC Panel

*Now featuring the exclusive
VENTANA BRAF V600E (VE1) Antibody*



The VENTANA MMR IHC Panel

Consists of 5 assays that identify patients at high risk of Lynch Syndrome

Includes VENTANA BRAF V600E (VE1) antibody

Features OptiView DAB IHC Detection Kit

Is supported by significant performance data, including concordance to NGS

Provides interpretation guidance on all 5 assays, including challenging cases

US Class II IVD, CE marked

Product

VENTANA MLH1 (M1) Mouse Monoclonal Prim. Ab.

VENTANA MSH6 (SP93) Rabbit Monoclonal Prim. Ab.

VENTANA MSH2 (G219-1129) Mouse Monoclonal Prim. Ab.

VENTANA PMS2 (A16-4) Mouse Monoclonal Prim. Ab.

VENTANA BRAF V600E (VE1) Mouse Monoclonal Prim. Ab.

Benefits:

Simplifies workflow using full automation and ready to use reagents with use that reflects current clinical practice guidelines

Reduces unnecessary downstream testing by identifying sporadic CRC in MLH1 deficient cases

Robust detection

Confidence knowing development and testing is in alignment with current clinical practice

Provides pathologist training for both common and challenging cases

Trust in knowing your MMR testing meets the highest standard of regulatory compliance

Ordering code

08033668001

08033676001

08033684001

08033692001

08033706001

More info:

Roche s.r.o.,
Diagnostics Division
www.roche-diagnostics.cz
www.ventana.com
2018-TD-10

NOVĚ SCHVÁLEN TAKÉ PRO LÉČBU PRVNÍ LINIE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM NEBO METASTAZUJÍCÍM NSCLC S AKTIVAČNÍ MUTACÍ EGFR



TAGRISSO® V LÉČBĚ PRVNÍ LINIE DOSÁHL VÝZNAMNĚ VYŠŠÍ ÚČINNOSTI

18,9 měsíce vs. **10,2** měsíce
medián PFS (p<0,0001)

ve srovnání proti EGFR TKI komparátorům ve studii FLAURA^{1,2}



Tagrisso je indikován v monoterapii¹:

- pro léčbu 1. linie u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo nelobuněčným karcinomem plic s aktivační mutací genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)
- pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M

ZKRACENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TAGRISSO®

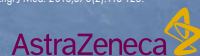
▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Název přípravku: TAGRISSO 40 mg potahované tablety, TAGRISSO 80 mg potahované tablety. **Složení a léková forma:** Jedna tableta obsahuje osimertinibium 40 mg (jako osimertinibi mesilas) nebo osimertinibium 80 mg (jako osimertinibi mesilas). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně. Je možné upravit dávkování z důvodu nežádoucí toxicity: přerušení dávkování a/nebo snížení dávky na 40 mg osimertinibu jednou denně (viz SPC). Použití přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Opatnost má být věnována při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stádiem selhání ledvin. Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSO nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Přípravek TAGRISSO se užívá perorálně. **Indikace:** Přípravek TAGRISSO v monoterapii je indikován k léčbě prvním linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nelobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivační mutací genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká tečovaná se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSO. **Zvláštní upozornění:** Hodnocení stavu mutace: Při zvažování použití přípravku TAGRISSO je důležité stanovit přítomnost mutace T790M EGFR s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) ze vzorku plazmy. **Interakční pilní nemoc (ILD):** U pacientů s aktuálními projevy a/nebo nevyšlehlým zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) je nutné přerušit podávání přípravku TAGRISSO na dobu do vyšetření symptomů. Při potvrzení diagnózy ILD je nutné přípravek TAGRISSO trvale vysadit. **Proloužení QTc intervalu:** Přípravek TAGRISSO se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s nejmenším srdečním selháním, abnormálními elektrolyty nebo užívajícími léčivé přípravky prodlužující QTc interval se má zvažit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. Při prodloužení QTc intervalu nad 500 ms s nainžený z sepadních měření EKG se má přípravek vysadit a znovu nasadit v souladu s doporučenou úpravou dávkování. Přípravek TAGRISSO se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfni kamorová tachykardie, zvrátný/priznaly zvrátné arytmie. U pacientů s rizikovými srdečními faktory a při stavech, které mohou ovlivnit LVEF, je třeba zvažit monitorování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF na počátku a v průběhu léčby. U pacientů, u kterých se objeví relevantní priznaly/symptomů během léčby, je třeba zvažit sledování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF.* Pacienti s příznaky a symptomy s podezřením na keratitidu mají být okamžitě odesláni k oftalmologovi. **Schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Silné induktoři CYP3A4 (např. fenofin, rifampicin a karbamazepin) mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu, proto by jejich podávání souběžně s přípravkem TAGRISSO mělo být vyloučeno. Slabě silné induktoři CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etorivin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO bez jakýchkoli omezení. Osimertinib je *in vitro* kompetitivním inhibitorem transportéru BCRP a může zvýšit expozici substrátu BCRP. Pacienti užívající souběžně léčiva s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby. Riziko snížení expozice hormonálními antikoncepčními látkami nezávislé. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. Ženy i muži mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v předepsaném období po ukončení léčby. Přípravek TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSO přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Většina nežádoucích účinků byla intenzita stupně 1 nebo 2. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjmy a vyrážka. Velmi časté: průjem, stomatitida, keratitida*, vyrážka, suchá kůže, poronchie, pruritus, snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů, snížení počtu neutrofilů. Časté: interakční pilní nemoc. Méně časté: prodloužení QTc intervalu. Uchovávaní: Tento léčivý přípravek nevychází žádné zvláštní podmínky uchovávaní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, Gärtnarvägen, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1086/001-004. **Datum revize textu SPC:** 7. 6. 2018. **Referenční číslo dokumentu:** 07062018API.

Výdej léčivého přípravku v rámci lékařského předpisu a přípravek zařazen mimo hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předání, než přípravek předepíše, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Tezovky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>). © AstraZeneca 2017. Registrovaná ochranná známka TAGRISSO je majetkem AstraZeneca plc.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Tagrisso® 2017. 2. Socia JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125.



9.45 – 10.00 hod	Zahájení sjezdu
10.00 – 11.50 hod	Přednáškový blok I. Hematopatologie <i>Předsednictvo: prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc., doc. MUDr. Leoš Křen, Ph.D.</i>
10.00 – 10.20 hod	Patologie lymfoproliferací dobrá, lepší, nejlepší. Praktické možnosti, omezení a význam biopsií extramedulárních lokalit. <i>Stříteský J.¹, Campr V.², Trněný M.³</i> <i>Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze¹</i> <i>Ústav patologie a molekulární medicíny FN v Motole a 2. LF UK, Praha²</i> <i>I. interní klinika – klinika hematologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. LF UK, Praha³</i>
10.20 – 10.30 hod	Tvorba humanizovaného mikroprostředí v myši <i>Sokol F.¹, Čulen M.², Herudková Z.²</i> <i>Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno¹</i> <i>Interní hematologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno²</i>
10.30 – 10.50 hod	NK buňky v protinádorové imunoterapii <i>Lysák D.</i> <i>Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň</i>
10.50 – 11.00 hod	Bioptická analýza DLBCL a možnosti jej prognosticky a prediktivně významnej stratifikácie <i>Plank L., Szépe P., Balhárek T., Mičák J., Lešková K., Barthová M., Janáková Ľ.</i> <i>Konzultačné centrum biptickej diagnostiky krvotvorby a lymfatického tkaniva - Ústav patologickéj anatómie JLF UK a UN v Martine</i>
11.00 – 11.10 hod	Thymomy - exprese molekul dráhy Wnt/β-catenin, E-cadherinu a jejich potenciální význam v onkogenezi a diagnostice <i>Vodička P., Krsková L., Odintsov I., Schützner J., Sedláčková E., Křížová Ľ., Zámečník J.</i> <i>Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole</i>
11.10 – 11.50 hod	Vyhlášení vítěze soutěže o Hlavovu a Lamblovu cenu Hlavova cena: <i>K. Michalová</i> Primární stromální tumor varlete z prstenčitých buněk: Studie 13 případů dokazující jejich fenotypickou a genotypickou obdobu s pankreatickým solidním pseudopapilárním tumorem. Lamblova cena: <i>M. Gachechiladze</i> Prognostic and predictive value of loss of nuclear RAD51 immunoreactivity in resected non-small cell lung cancer patients

11.50 – 13.00 hod	Oběd
13.00 – 14.45 hod	Přednáškový blok II. VARIA I. <i>Předsednictvo: prof. MUDr. Alena Skálová, CSc., MUDr. Marián Švajdler Jr., Ph.D.</i>
13.00 – 13.25 hod	Ewing a Ewing-like sarkomy - nová dimenze... <i>Kinkor Z.</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.</i>
13.25 – 13.35 hod	Dysplastický lipom: zvláštní varianta MDM2-negativní atypické lipomatózní neoplazie s častým multifokálním výskytem a vzácnou asociací s retinoblastomem <i>Michal M., Agaimy A. Luiña Contreras A., Švajdler M., Kazakov D. V., Steiner P., Grossmann P., Martinek P., Hadravský L. Michalová K., Švajdler P., Szep Z., Michal M., Fetsch J.F.</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.</i>
13.35 – 13.45 hod	Inflamatorný myofibroblastický tumor maternice – raritný, pomerne nedávno popísaný, ale častejší než by ste čakali <i>Ondič O.^{1,2}, Štiková Z.^{1,2}, Kostún J.³, Bouda J.³</i> <i>Šíklův ústav patologie LF UK a Fakultní nemocnice Plzeň¹</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.²</i> <i>Gynekologicko – porodnická klinika LF UK a Fakultní nemocnice Plzeň³</i>
13.45 – 13.55 hod	Sklerozující enkapsulovaná peritonitida u pacientky na peritoneální dialýze: kazuistika <i>Hendrych M., Zambo I.</i> <i>Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně</i>
13.55 – 14.05 hod	Genové fúze NCOA4-RET a TRIM27-RET diferencují intraduktální karcinom slinných žláz na duktální a apokrinní podtyp: analýza 18 případů pomocí sekvenování nové generace (NGS) <i>Skálová A., Baněčková M., Martinek P., Michal M.</i> <i>Šíklův ústav patologie, Lékařská fakulta UK v Plzni a Bioptická laboratoř, Plzeň, s.r.o.</i>
14.05 – 14.15 hod	Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom s mutací P102L: klinicko-neuropatologické korelace u šesti případů raritního onemocnění v České Republice <i>Matěj R., Parobková E., Smětáková M., Rusina R.</i> <i>Thomayerova nemocnice</i>
14.15 – 14.25 hod	Fumarát hydratáza deficientní renální karcinom a renální tumory jej napodobující: Morfologická komparativní studie 23 geneticky testovaných případů <i>Pivovarčíková K., Martinek P., Trpkov K., Magi-Galluzzi C., Ulamec M., Pitra T., Michal M., Hes O.</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.</i>

14.25 – 14.35 hod	<p>EHK imunohistochemie – ohlédnutí za čtyřmi roky česko-slovenském programu <i>Fabian P.</i> <i>Masarykův onkologický ústav, Oddělení onkologické patologie</i></p>
14.35 – 14.45 hod	<p>Fibro-oseální pseudotumor prstov a myositis ossificans – pseudosarkómy s fúziou COL1A1-USP6: klinickopatologická a genetická štúdia 27 prípadov <i>Švajdler M., Michal M., Martínek P., Kinkor Z., Szépe P., Švajdler P., Mezencev R., Michal M.</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.</i></p>
14.45 – 15.15 hod	<p>Coffee break</p>
15.15 – 17.20 hod	<p>Přednáškový blok III. VARIA II. <i>Předsednictvo: prof. MUDr. Alena Skálová, CSc., MUDr. Marián Švajdler Jr., Ph.D.</i></p>
15.15 – 15.25 hod	<p>Prognostický význam kombinovaných imunoprofilů u pacientů s karcinomem orofaryngu s ohledem na 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů <i>Gurín D., Hermanová M., Slávik M., Shatokhina T., Hendrych M., Šána J., Kazda T., Selingerová I., Ahmad P., Smilek P., Horáková Z., Slabý O., Šlampa P.</i> <i>Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně</i></p>
15.25 – 15.35 hod	<p>Lupus mastitis - kazuistika <i>Kinkor Z.</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.</i></p>
15.35 – 15.45 hod	<p>Idiopatické zánětlivé myopatie - exprese Hsp90 jako možný biomarker aktivity onemocnění <i>Zámečník J., Štorkánová H., Mann H., Vencovský J., Tomčík M.</i> <i>Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole</i></p>
15.45 – 15.55 hod	<p>Kombinovaný imunohistochemický marker CD56+p16+TTF1 je lepší ako INSM1 v diagnostike malobunkového karcinómu pľúc: návrh imunohistochemického algoritmu pre malé biopsie a cytologie <i>Švajdler M., Mezencev R., Šašková B., Ondič O., Mukenšnábl P., Michal M.</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.</i></p>
15.55 – 16.05 hod	<p>EWSR1-SMAD3-rearanžovaný fibroblastický tumor: nová jednotka v čím dál spletitější skupině fibroblastických/myofibroblastických neoplazií <i>Michal M., Berry R. S., Rubin B. P., Kilpatrick S.E., Agaimy A., Kazakov D.V., Steiner P., Ptakova N., Martinek P., Hadravsky L., Michalova K., Szep Z., Michal M.</i> <i>Bioptická laboratoř s.r.o.</i></p>

- 16.05 – 16.15hod** **Sekreční karcinom slinných žláz: využití genomového profilování v personalizaci onkologické léčby: analýza 49 případů sekvenováním nové generace (NGS)**
Skálová A.^{1,2}, Santana T.³, Baněčková M.^{1,2}, Vaněček T.^{1,2}
Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta UK v Plzni¹
Bioptická laboratoř, Plzeň, s.r.o.²
Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry, University of São Paulo, São Paulo, Brasil³
- 16.15 – 16.25 hod** **Hereditární nádorové syndromy GIT – přehled problematiky**
Fabian P.
Masarykův onkologický ústav, Oddělení onkologické patologie
- 16.25 – 16.35 hod** **Diagnostika a typizace systémové amyloidózy pomocí vyšetření podkožního tuku**
Flodr P.¹, Flodrová P.¹, Holub D.², Pika T.³, Džubák P.²
ÚKMP a LMP, LF UPOL a Fakultní nemocnice Olomouc¹
ÚMTM LF UPOL²
HOK Fakultní nemocnice Olomouc³
- 16.35 – 16.45 hod** **Solitární fibrózní tumor hlavy a krku: klinicko-patologická a genetická studie 20 případů**
Baněčková M.^{1,2}, Martínek P.³, Skálová A.^{1,2}, Švajdler M.^{1,2}, Michal M.^{1,2}
Šiklův ústav patologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni¹
Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň²
Molekulární a genetická laboratoř, Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň³
- 16.45 – 17.20 hod** **Kde se berou nádory**
Šmardová J.
Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno
- 17.20 – 17.30 hod** **Coffee break**
- 17.30 – 19.00 hod** **Přednáškový blok IV.**
Prediktivní diagnostika
Předsednictvo: prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.,
doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
-
- 17.30 – 17.45 hod** **Prediktivní a prognostické markery u karcinomu endometria**
Weinberger V.
Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno
- 17.45 – 18.00 hod** **Prediktivní testování pro účely léčby PARP inhibitory u pacientek s ovariálním karcinomem**
Dundr P.
Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Přednáška vznikla za podpory AstraZeneca.

9.00 – 10.30 hod **Přednáškový blok V.**

Patologie dětského věku

*Předsednictvo: MUDr. Katarína Múčková,
prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.*

- 9.00 – 9.10 hod** **Příčiny úmrtí v detstom veku mimo zdravotníckych zariadení**
Šidlo J. ^{1,2}, Šikuta J. ^{1,2}, Šidlová H. ^{3,4}, Mikuláš L. ^{1,2}, Očko P. ^{1,2}
Ústav súdneho lekárstva Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika¹
Súdnolekárske pracovisko Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, Bratislava, Slovenská republika²
Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika³
Cytopathos spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika⁴
- 9.10 – 9.20 hod** **Hemangiomy pupečníku (HP) a viscerální hemangiomatóza (VH) - příčina hydropsu a nitroděložní odúmrti plodu. Prenatální USG a pitevní nálezy. Kazuistika.**
Hadravská Š. ^{1,2}, Dubová M. ^{1,2}, Ismailová H. ³, Mukenšabl P. ^{1,2}, Daum O. ^{1,2}, Lošan P. ⁴
Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň¹
Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň²
Gynekologická ambulance, Poliklinika Agel, Plzeň³
Genetika - Plzeň⁴
- 9.20 – 9.30 hod** **Gangréna čreva pri pseudomonádovej infekcii u 17mesačného dieťaťa**
Šidlo J. ^{1,2}, Kuruc R. ², Babál P. ³, Šidlová H. ^{4,5}, Plank L. ⁶
Ústav súdneho lekárstva Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika¹
Súdnolekárske pracovisko Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, Bratislava, Slovenská republika²
Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Bratislava, Slovenská republika³
Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika⁴
Cytopathos spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika⁵
Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitnej nemocnice Martin, Martin, Slovenská republika⁶
- 9.30 – 9.40 hod** **Novinky ve WHO klasifikaci nádorů CNS dětského věku**
Zámečník J.
*Ústav patologie a molekulární medicíny,
2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole*

9.40 – 9.50 hod	<p>Role patologa v diagnostice a výzkumu neuronálních ceroidlipofuscinóz <i>Hůlková H., Dvořáková L., Vlášková H., Poupětová H., Jahnová H., Jedličková I., Stránecký V., Kmoch S.</i> <i>Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze</i></p>
9.50 – 10.00 hod	<p>Význam pitvy u intrauterinního úmrtí plodu <i>Planičková L.</i> <i>Ústav patologie 1. LF UK v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze</i></p>
10.00 – 10.20 hod	<p>Vzácné vrozené vývojové vady plic <i>Ježová M.</i> <i>Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno</i></p>
10.20 – 10.30 hod	<p>Bronchiolitis obliterans jako komplikace biologické protinádorové terapie <i>Múčková K.</i> <i>Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno</i></p>
10.30 – 10.45 hod	<p>Coffee break</p>
10.45 – 12.15 hod	<p>Skličkový seminář I. <i>Předsednictvo: doc. MUDr. Leoš Křen, Ph.D., MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.</i></p>

Případ č. 1: 5678/18

67letá žena, ohraničený tumor mediální strany bérce

MUDr. Katarína Múčková

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Případ č. 2: 17920/17

71letý muž, tumorozní infiltrace rekta,

původní dg. ulcerosní colitis

MUDr. Václav Kubeš

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Případ č. 3: 346/18

42letá žena, polypóza žaludku

MUDr. Jakub Vlažný

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Případ č. 4: 2061/18

61letá žena, resekát choledochu pro tumor velikosti 6 cm,

klinicky obstrukční ikterus kvůli stenóze choledochu

MUDr. Jan Mazanec

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Případ č. 5: 18008/17

34letá žena, tumor céka

doc. MUDr. Leoš Křen, Ph.D.

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Případ č. 6: 12280/18*15letá žena, tumor/cysta mandibuly**MUDr. Ctirad Macháček*

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Případ č. 7: 1567/17*novorozenec, rezistence varlete**MUDr. Jitka Kyclová*

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Případ č. 8: 1173/17*10letá dívka, rozsáhlý cystický tumor mozku supratentoriálně vlevo**MUDr. Marta Ježová, Ph.D.*

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

12.15 – 13.00 hod **Oběd****13.00 – 14.30 hod** **Skličkový seminář II.***Předsednictvo: MUDr. Zdeněk Pavlovský,
MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.***Případ č. 9: B1368/18***Plod mužského pohlaví, UPT z genetické indikace g.h. 21, četné deformity plodu (v klinických zprávách dle UZ ve II. trim. mnohočetné vývojové vady – hydrops, hydrocefalus, atyp. obraz mozku, susp. ageneze ledvin, chybění močového měchýře, anhydramnion). Matka – 25let.**MUDr. Jana Vlčková*

Nemocnice Přerov

Případ č. 10: 7335/2/18*76letý muž, ohraničená rezistence velikosti do 15 mm na levé polovině krku, nodus lymphaticus v.s.**MUDr. Karel Veselý, Ph.D.*

Aeskulab Brno

Případ č. 11: 454/17*70letá žena, polyp tenkého střeva velikosti 70 mm krytý hladkou sliznicí**MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.*

Masarykův onkologický ústav, Oddělení onkologické patologie

Případ č. 12: 7277/17*61letá žena, excize z retroperitoneálně lokalizovaného tumoru malé pánve velikosti cca 120 mm**MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.*

Masarykův onkologický ústav, Oddělení onkologické patologie

Případ č. 13: 2517/17*79letá žena, tumor levé ledviny 90 mm, makroskopicky v.s. nekrotizující, rozpadající se. V levé plicí ložisko velikosti 15 mm, dle CT susp. metastáza**MUDr. Rudolf Nenučil, CSc.*

Masarykův onkologický ústav, Oddělení onkologické patologie

Případ č. 14: 4168/18*70letá žena, částečně cystický tumor ovaria velikosti 70 mm, nahnědlé barvy, povrch narušený při vyjímání*

SURVIVIN: A NOVEL TUMOR BIOMARKER?*Adamkov M.¹, Výbohová D.², Drahošová S.³**Comenius University Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine Martin, Department of Histology and Embryology, Martin, Slovakia¹**Comenius University Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine Martin, Department of Anatomy, Martin, Slovakia²**Hermes LabSystems, s.r.o., Bratislava, Slovakia³***Ruptura ouška levé síně srdeční po katetrizačním uzávěru okluderem jako velmi vzácná příčina tamponády srdeční***Bartůňková M., Lenz J.**Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Znojmo, p.o.***Chronická myeloidní leukémie, BCR-ABL1 pozitivní, imponující jako primární myelofibróza***Galko J.**Všeobecná fakultní nemocnice v Praze***Plicní kapilární hemangiomatóza - velmi vzácná příčina plicní hypertenze***Havran J., Lenz J., Kavka M.**Nemocnice Znojmo, p.o.***Sebaceózní carcinoma in situ (SCIS) extraokulární kůže: kazuistika***Hrudka J., Bezdová A., Arenbergerová M., Sticová E.**Ústav patologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK***Imunohistochemická studie hluboké infiltruující endometriózy postihující lymfatické uzliny včetně popisu atypické endometriózy***Lenz J.**Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Znojmo, p.o.***Hodnocení tkáňové reakce v okolí metalických šroubů potažených diamantovou nanovrstvou implantovaných do kosti králíka***Mandys V., Potocký Š., Ižák T., Dragounová K., Kromka A., Rezek B., Litvinec A., Kopová I., Naňka O., Bartoš M., Sedmera D.**3. LF UK v Praze***Hodnocení tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) u melanomu***Němejcová K., Tichá I., Bártu M., Kodet O., Dundr P.**Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze***Imunohistochemická exprese tetraspaninu CD9 u „triple“ negativních karcinomů mammy a jeho potenciální význam***Ondrušek R.^{1,2}, Žiak D.¹, Uvírová M.¹, Bouchal J.², Brychtová S.²**CGB laboratoř a.s., Ostrava¹**Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc²***Metastáza lobulárního karcinomu prsu do žaludku u pacientky s Li-Fraumeni syndromem***Prouzová Z.**Ústav patologie a molekulární medicíny Fakultní nemocnice v Motole***Schistozomóza - Schistosoma haematobium močového měchýře***Tomanová R., Mačák J., Fakhouri F., Bielníková H., Dvořáčková J., Vaculová, J. Ondrušek R., Hurník P., Wozniaková M., Hozáková L., Albinová T.**Fakultní nemocnice Ostrava*

9.30 – 9.45 hod	Zahájení sjezdu
9.45 – 10.45 hod	Přednáškový blok I. Molekulární patologie <i>Předsednictvo: Drahomíra Procházková, Mgr. Jana Vaculová, Ph.D.</i>
9.45 – 10.05 hod	Úvod do metodiky FISH <i>Hrančíková V.</i> <i>Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno</i>
10.05 – 10.25 hod	Metody molekulární patologie <i>Slováčková J.</i> <i>Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno</i>
10.25 – 10.45 hod	Nádorový supresor p53 v roli strážce genomu <i>Kabáthová E.</i> <i>Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno</i>
10.45 – 11.15 hod	Coffee break
11.15 – 12.45 hod	Přednáškový blok II. Varia <i>Předsednictvo: PhDr. Květoslava Lišková, Drahomíra Procházková</i>
11.15 – 11.40 hod	Využití metody neodvápňených řezů v diagnostice chorob kostí <i>Šídllová J.</i> <i>Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice V Praze</i>
11.40 – 12.00 hod	Provádění auditů na I. PAŮ FNUSA v Brně dle Normy ČSN EN ISO 15189:2013 <i>Kuzmínová G., Bláhová B.</i> <i>Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a I. patologicko - anatomický ústav LF MU</i>
12.00 – 12.45 hod	PERSEUS - Systém řízení laboratorních procesů oddělení patologie - workshop Bamed <i>Berounský J.</i>
12.45 – 13.35 hod	Oběd
13.35 – 15.05 hod	Přednáškový blok III. Imunohistochemie <i>Předsednictvo: Mgr. Jana Vaculová Ph.D., PhDr. Květoslava Lišková</i>
13.35 – 13.55 hod	Porovnání detekčních systémů manuální imunohistochemie <i>Véghová B.</i> <i>Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice Praha</i>

-
- 13.55 – 14.20 hod** **Náhled do dvojbarevného světa imunohistochemie**
Schwarzová V., Nová S.
Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín
- 14.20 – 14.45 hod** **Amplifikace pomocí tyramidů v imunohistochemii**
Hajzlerová P., Voborníková M.
Lékařská fakulta Hradec Králové
- 14.45 – 15.05 hod** **CELIAKIE - Histologické a histochemické vyšetření**
Gricová I., Válková K.
Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno
- 15.05 – 15.35 hod** **Coffee break**
- 15.35 – 17.00 hod** **Přednáškový blok IV.**
Cytologie
*Předsednictvo: Drahomíra Procházková,
PhDr. Květoslava Lišková*
-
- 15.35 – 15.50 hod** **Alternativní roztoky v histologické laboratoři**
Vaculová J.
Fakultní nemocnice Ostrava, Ústav patologie
- 15.50 – 16.10hod** **LBC - další dimenze cytologie**
Líšková D., Rýcová A.
Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín
- 16.10 – 16.35 hod** **Praktický průvodce cytologií likvoru**
Šimková J.
Topelex s.r.o
- 16.35 – 17.00 hod** **Porovnání výtěžnosti některých metod zpracování cytobloku**
Gajdošová B.
Hradec Králové, Fingerlandův ústav patologie
- 17.00 – 17.30 hod** **Schůze ČSHL**
- 20.00 – 24.00 hod** **Společenský večer**
-

VŠEOBECNÉ INFORMACE

Místo konání

Hotel Galant, Mlýnská 2, 692 01 Mikulov

Registrační poplatky

	do 13.9.2018	od 14.9.2018	na místě
Lékaři	Kč 1 600,-	Kč 1 800,-	Kč 2 000,-
NLZP člen ČSHL	Kč 800,-	Kč 1 000,-	Kč 1 200,-
NLZP nečlen	Kč 1 000,-	Kč 1 200,-	Kč 1 400,-

V registračním poplatku je zahrnuto vstupné na sjezd, sjezdové materiály, občerstvení v průběhu akce, 2 x oběd, vstupenka na společenský večer a DPH.

Parkování

Možnost parkování na hotelovém parkovišti. Kapacita parkovacích míst je omezena.

Registrace účastníků

14. listopadu 2018 17.00 – 19.00 hod

15. listopadu 2018 8.00 – 12.30 hod

16. listopadu 2018 8.30 – 10.00 hod

Registrující osoby Vám rádi sdělí Vaše event. dotazy.

Materiály

Program sjezdu vč. sborníku abstrakt, jmenovka, konferenční set (tužka, blok).

Oběd

Menu 15. listopadu 2018

Domácí bramboračka

200g Vepřová pečeně na rozmarýnu

Bramborová kaše

Nápoj

Menu 16. listopadu 2018

Hovězí vývar s játrovými knedlíčky a nudlemi

220g Pečený kuřecí supreme se středomořskou zeleninou

Dušená rýže

Nápoj

Obědy se vydávají dne 15. a 16. listopadu 2018 od 12.00 do 14.00 hod v jídelně ve III. patře konferenčního komplexu oproti stravenkám, které obdržíte při registraci účastníků. Zájemce o bezmasou/bezlepkovou stravu žádáme, aby svůj požadavek sdělili registrujícím osobám. Cena za oběd je zahrnuta v registračním poplatku.

Společenský večer

Společenský večer formou rautu se koná dne 15. listopadu 2018 od 20.00 hod v sále AURELIUS hotelu Galant. Cena vstupenky za společenský večer je zahrnuta v registračním poplatku.

Certifikáty

Sjezd je zařazen v centrální evidenci vzdělávacích akcí České lékařské komory a je ohodnocen kredity dle platných předpisů. Certifikáty budou zaslány všem účastníkům na e-mailovou adresu.

INFORMACE PRO PŘEDNÁŠEJÍCÍ

Audiovizuální technika

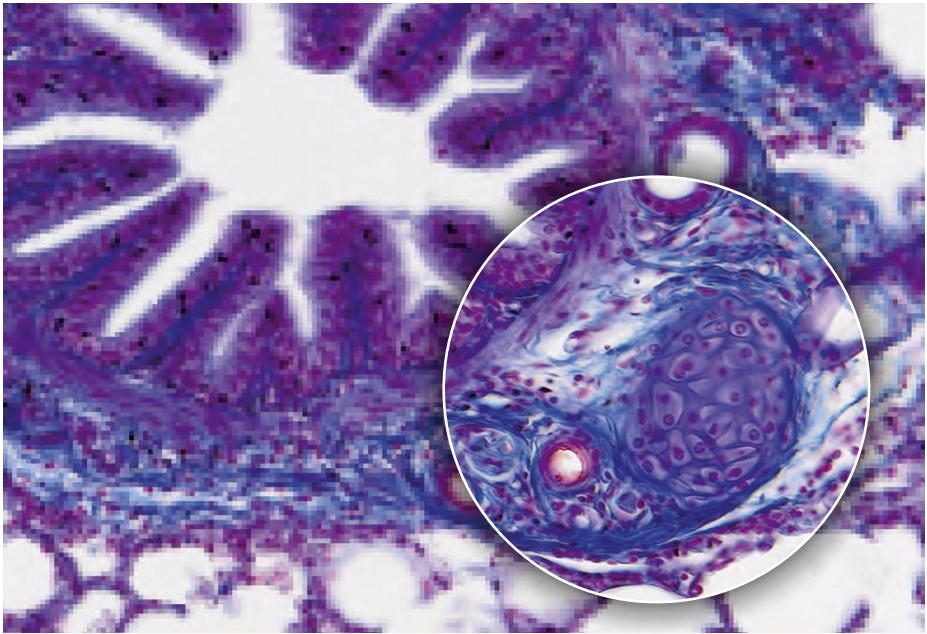
- Dataprojektor
- PC
- Bezdrátová myš vč. laserpointu
- Náhledový monitor

Audiovizuální techniku je možné vyzkoušet před zahájením sjezdu nebo v průběhu přestávek.

Technická obsluha bude k dispozici po celou dobu konání sjezdu v přednáškovém sále.

Prezentace

Prezentace, které od Vás převezme technická obsluha v přednáškovém sále, prosíme dodat na USB Flash disku.



4K Microscopy

Experience a New Way of Working with the Olympus UC90 Camera

4K UHD imaging is here. Opening the door to a wealth of exciting opportunities in life science microscopy, the new UC90 camera allows scientists to enjoy the many benefits and comforts of quality on-screen operation.

- **See more** – Understand your sample like never before with a 1-inch 9 MP CCD revealing detail in context
- **Show more** – Life-like images engage your audience and involve every colleague in the discussion
- **Save time** – Reach a new level of speed and confidence working on-screen with fast focusing and noise cancellation

Discover a new resolution

www.olympus-europa.com/4Kmicroscopy



Scientific Solutions Division

Olympus Czech Group, s.r.o., člen koncernu

Evropská 176/16, 160 41 Praha 6 | Tel.: +420 221 985 211 | mikroskopy@olympus.cz

SBORNÍK ABSTRAKT – ODBORNÝ PROGRAM

**25. SJEZD ČESKÝCH
A SLOVENSKÝCH PATOLOGŮ**

**23. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI
HISTOLOGICKÝCH LABORANTŮ**

Abstrakta neprošla jazykovou úpravou.

Obsah:

Patologie lymfoproliferací dobrá, lepší, nejlepší. Praktické možnosti, omezení a význam biopsií extramedulárních lokalit.....	29
Tvorba humanizovaného mikroprostředí v myši.....	34
NK buňky v protinádorové imunoterapii.....	35
Bioptická analýza DLBCL a možnosti jej prognosticky a prediktivně významnej stratifikácie.....	36
Thymomy - exprese molekul dráhy Wnt/ β -catenin, E-cadherinu a jejich potenciální význam v onkogenezi a diagnostice.....	37
Primární stromální tumor varlete z prstenčitých buněk: Studie 13 případů dokazující jejich fenotypickou a genotypickou obdobu s pankreatickým solidním pseudopapilárním tumorem.....	38
Prognostic and predictive value of loss of nuclear RAD51 immunoreactivity in resected non-small cell lung cancer patients.....	40
Ewing a Ewing-like sarkomy - nová dimenze.....	41
Dysplastický lipom: zvláštní varianta MDM2-negativní atypické lipomatózní neoplazie s častým multifokálním výskytem a vzácnou asociací s retinoblastomem.....	42
Inflamatorný myofibroblastický tumor matrice – raritný, pomerne nedávno popísaný, ale častejší než by ste čakali.....	43
Sklerozující enkapsulovaná peritonitida u pacientky na peritoneální dialýze: kazuistika.....	44
Genové fúze NCOA4-RET a TRIM27-RET diferencují intraduktální karcinom slinných žláz na duktální a apokrinní podtyp: analýza 18 případů pomocí sekvenování nové generace (NGS).....	45
Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom s mutací P102L: klinicko-neuropatologické korelace u šesti případů raritního onemocnění v České Republice.....	46
Fumarát hydratáza deficiční renální karcinom a renální tumory jej napodobující: Morfologická komparativní studie 23 geneticky testovaných případů.....	47
EHK imunohistochemie – ohlédnutí za čtyřmi roky česko-slovenském programu.....	48
Fibro-oseální pseudotumor prstov a myositis ossificans – pseudosarkomy s fúziou COL1A1-USP6: klinickopatologická a genetická štúdia 27 prípadov.....	49
Prognostický význam kombinovaných imunoprofilů u pacientů s karcinomem orofaryngu s ohledem na 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů.....	50
Lupus mastitis - kazuistika.....	51

SBORNÍK ABSTRAKT – ODBORNÝ PROGRAM

I idiopatické zánětlivé myopatie - exprese Hsp90 jako možný biomarker aktivity onemocnění.....	52
Kombinovaný imunohistochemický marker CD56+p16+TTF1 je lepší ako INSM1 v diagnostike malobunkového karcinómu pľúc: návrh imunohistochemického algoritmu pre malé biopsie a cytologie	53
EWSR1-SMAD3-rearanžovaný fibroblastický tumor: nová jednotka v čím dál spletitější skupině fibroblastických/myofibroblastických neoplazií	54
Sekreční karcinom slinných žláz: využití genomového profilování v personalizaci onkologické léčby: analýza 49 případů sekvenováním nové generace (NGS).....	55
Hereditární nádorové syndromy GIT – přehled problematiky.....	56
Diagnostika a typizace systémové amyloidózy pomocí vyšetření podkožního tuku	57
Solitární fibrózní tumor hlavy a krku: klinicko-patologická a genetická studie 20 případů....	58
Kde se berou nádory	59
Prediktivní a prognostické markery u karcinomu endometria.....	60
Prediktivní testování pro účely léčby PARP inhibitory u pacientek s ovariálním karcinomem	61
Změny ve vyšetřovacích postupech nemalobuněčných plicních karcinómů: Never-ending story - verze 2018	62
NSCLC: Možnosti prediktivního testování imunoterapie.....	63
Příčiny úmrtí v detském veku mimo zdravotníckych zariadení.....	64
Hemangiomy pupečníku (HP) a viscerální hemangiomatóza (VH) - příčina hydropsu a nitroděložní odúmrti plodu. Prenatální USG a pitevní nálezy - kazuistika.....	65
Gangréna čreva pri pseudomonádovej infekcii u 17-mesačného dieťaťa	66
Novinky ve WHO klasifikaci nádorů CNS dětského věku	67
Role patologa v diagnostice a výzkumu neuronálních ceroidlipofuscinóz	68
Význam pitvy u intrauterinního úmrtí plodu	69
Vzácné vrozené vývojové vady plic	70
Bronchiolitis obliterans jako komplikace biologické protinádorové terapie.....	71

Patologie lymfoproliferací dobrá, lepší, nejlepší. Praktické možnosti, omezení a význam biopsií extramedulárních lokalit

Stříteský J.¹, Campr V.², Trněný M.³

Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze¹

Ústav patologie a molekulární medicíny Fakultní nemocnice v Motole a 2. LF UK²

I. interní klinika – klinika hematologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. LF UK³

Cíl a souhrn: U většiny nádorových lymfoproliferací lze v bezproblémových případech stanovit dg běžnými morfologickými a imunohistochemickými metodami („dobrá“ patologie). U problematických případů lze dg dosáhnout podrobnějším vyšetřením imunohistochemickým, event. molekulárně genetickým, často za použití dosažitelných metod („lepší“ patologie). V některých případech jsou problémy teoreticky objasněny, ale řešitelné jen obtížně, nebo jsou známy, ale jejich teoretické řešení je dosud nejisté („nejlepší“ patologie). Diagnóza a individuální rizikové faktory rozhodují o prognóze a léčbě pacienta. Patologova dg nesmí vést k nesprávné volbě léčby alespoň s ohledem na reálné léčebné možnosti. Klinicko-patologická spolupráce je nezbytná.

„Metoda“ (ilustrace):

Lymfoidní neoplázie, potenciálně postihující všechny lokalizace (lymfomy a leukémie, tzv. **systémové lymfomy**) bývají předmětem biopsií lymfatických uzlin (LU), GITu, kůže, sleziny a jiných orgánů.

Nejčastěji jsou odvozeny **ze zralých B buněk**: difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL, cca 40 % ne-Hodgkinových lymfomů), folikulární lymfom (FL grade 1-3, resp. low grade FL a high grade FL, cca 20 %), lymfom z buněk pláště (MCL, 7-8 %), lymfomy marginální zóny (MZL: extranodální MZL [MALT lymfom] cca 5 %, nodální MZL [NMZL] cca 1 %, splenický MZL [SMZL] cca 1 %), chronická lymfocytická leukémie / lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL, z toho SLL 3-4 %).

Časté **primární B-buněčné lymfomy určitých orgánů** jsou předmětem prognosticky významné dif dg proti lymfomům systémovým: v kůži primární kožní MZL (WHO 2006), primární kožní folikulocentrický lymfom, primární kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom (PCLBCL); v GITu MALT lymfom (50 % lymfomů žaludku), FL duodenálního typu, EBV+ mukokutánní vřed (EBVMCU); v mediastinu primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom (PMBL); ve varlatech testikulární FL; ve slezině SMZL, splenický difúzní malobuněčný B-lymfom červené pulpy (SDRPL), variantní leukémie z vlasatých buněk (HCL-v); v tělních dutinách primární exsudativní lymfom (PEL), DLBCL asociovaný s chronickým zánětem; v CNS primární DLBCL CNS.

Poměrně častý je výskyt **klasického Hodgkinova lymfomu** (CHL, cca 17 % všech lymfomů).

Méně časté jsou systémové lymfomy ze zralých T-buněk: periferní lymfom z T-buněk (PTCL, 2,4 % všech lymfomů), anaplastický velkobuněčný lymfom ALK-negativní (ALCL ALK-, 1,2 %), angioimunoblastický T-lymfom (AITL, 0,6 % všech lymfomů), anaplastický velkobuněčný lymfom ALK-positivní (ALCL ALK+, 0,4 %). **Častější jsou T-buněčné lymfomy orgánově specifické.** Hlavně v kůži převažují (cca 75-80 % lymfomů kůže: mycosis fungoides [MF, 60 % kožních lymfomů], primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom [C-ALCL], lymfomatoidní papulóza [LYP], podkožní lymfom z T-buněk podobný panikulitidě [SPTCL], extranodální lymfom z NK/T buněk nosního typu aj.). V tenkém střevě nacházeny intestinální lymfom z T-buněk spojený s enteropatií (EATL), monomorfní epitelotropní intestinální T-lymfom (MEITL),

intestinální T lymfom blíže neurčený i extranodální lymfom z NK/T buněk nosního typu, ve slezině a játrech hepatosplenický T-buněčný lymfom (HSSTL).

Vzácné nádory z **prekurzorových B nebo T buněk** (akutní B-lymfoblastická leukémie/lymfom [B-ALL/LBL], akutní T-lymfoblastická leukémie/lymfom [T-ALL/LBL]) vykazují „blastoidní“ cytologii (uniformita, malá až střední velikost, jemný dispergovaný chromatin, vícečetná jádérka, velmi četné mitózy, eventuálně „hvězdné nebe“) a kromě vysokého indexu Ki67 zpravidla TdT, CD10. Znaky panB a panT bývají zastoupeny parciálně a navíc se „panB“ Pax5 vyskytuje u cca 10 % T-ALL/LBL. V dif dg nutno uvažovat akutní myeloidní leukémie / myelosarkom (AML), nádor z blastických plasmocytoidních dendritických buněk (BPDCN), blastoidní MCL nebo blastoidní B-lymfom vysoce maligní s přestavbami MYC a BCL2 a/nebo BCL6 (high-grade B cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements = double-hit high-grade lymphoma, DH HGBL) s nutností prokázat alespoň negativitu/pozitivitu TdT, myeloperoxidázy, CD34, CD99, CD4, CD56, cyklinu D+, SOX11, myc.

Za předpokladu potvrzení **B-buněčné neoplázie** (vyloučeny: nenádorový původ, nádory jiné než lymfomy, CHL a lymfomy z T-buněk; pozitivní ≥ 2 antigeny panB [CD20, CD79a, Pax5, CD19, CD22, ale pozor na: vzácné pozitivitu CD20 u PTCL, Pax5 u ALCL ALK-, častější CD79a u T-ALL/LBL, pravidelné negativitu Pax5 a CD20 u plazmocytární/plazmoblastické diferenciaci a částečné negativitu u velkobuněčných B-lymfomů) se vyšetřování téměř vždy soustředí na dif dg několika lymfomů s poměrně charakteristickými znaky morfologickými (cytologie, architektura) a imunofenotypickými: **DLBCL, FL, MCL, CLL/SLL**. Kromě dobrých preparátů HE a Giemsa a důkazu B-buněčné linie využívá nálezy charakteristických antigenů v B buňkách (CD10, bcl6 a bcl2 u FL; CD5, cyklin D1 a SOX11 u MCL; CD5 a CD23 u CLL/SLL). Nelze pominout možnost interferující příměsi nenádorových T-lymfocytů CD3+/CD5+/bcl2+, občas dosahující i desítek procent (FL, DLBCL). V punktátech, drobných excizích, nekrozách, mechanicky a termicky poškozených nebo nevhodně fixovaných vzorcích nebývá charakteristická morfologie zřejmá, imunofenotyp a molekulárně genetické znaky nebývají spolehlivě zachovány.

Občasné individuální případy jmenovaných lymfomů, nevykazující charakteristický imunofenotyp (DLBCL CD20-, FL bcl2-, FL CD10-, MCL CD5-, MCL CD23+, CLL CD5-, CLL cyklin 1±, aj.), vedou k širšímu vyšetření (další panB u negativit CD20; CD21/CD23/CD35 ke znázornění folikulárních dendritických buněk; FISH t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2 u FL; FISH t(11;14)(q13;q32) CCND1/IGH u MCL).

Lymfomy marginální zóny (MZL) zvláštní imunofenotyp nemají. Architektura „třípásmového terče“ a monocytoidní vzhled B-buněk bývají nenápadné nebo chybí. „Třípásmový terč“ lze někdy znázornit pomocí Ki67. CD10-/bcl6-/CD5-/cyklin D1-/SOX11-buňky, kolonizující nenádorová zárodečná centra s folikulárními dendritickými buňkami (FDC), podporují MZL. Nečetné CD5 pozitivní a vzácnější CD10 pozitivní případy MZL s dif dg MCL, CLL/SLL, FL řeší přihlednutí ke klinickému obrazu, nálezům v periferní krvi a kostní dřeni, event. FISH t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2 a/nebo FISH t(11;14)(q13;q32) CCND1/IGH. Nápadná účast monotypických plazmatických buněk kappa nebo lambda pozitivních, někdy s paraproteinémií a/nebo amyloidem, směřuje k obtížné dif dg lymfoplazmocytárního lymfomu (LPL), extraosálního plazmocytomu nebo plazmocytárního myelomu (PCM), v níž mutace MYD88 L265P výrazně podporuje LPL a odpovídající obraz kostní dřene podporuje PCM.

Agresivní formy FL, CLL (agresivní CLL), MCL (blastoidní MCL, pleomorfní MCL) i transformace FL a CLL do DLBCL jsou vymezeny morfologicky. Subjektivitu hodnocení může snížit vyšetření Ki67.

Vysoký počet mitóz a/nebo index Ki67 vyvolává podezření na další typy agresivních lymfomů (B-ALL/LBL, T-ALL/LBL; Burkittův lymfom [BL]; DH HGBL; B-lymfom vysoce maligní NS [high-grade B cell lymphoma NOS, HGBL NOS]), na AML nebo na BPDCN s nutností prokázat alespoň negativitu/pozitivitu TdT, myc, myeloperoxidázy, CD34, CD99, CD4, CD56.

Difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL), zavedený a v klasifikaci REAL (1994) definovaný tzv. velkými B-blasty (jádra velikosti jádra histiocytu) a difúzním růstem, je heterogenní biologicky, klinicky, prognózou i odpovědí na léčbu. Heterogenitu původního DLBCL reflektují pozdější klasifikace WHO, které z původního DLBCL oddělily vzácnější klinicky relevantní velkobuněčné entity.

Některé difúzně rostoucí nádory z velkých B buněk (**large B-cell lymphoma, LBCL**) jsou dobře odlišitelné morfoloicky, imunohistochemicky, event. geneticky (velkobuněčný B-lymfom, bohatý na T-lymfocyty a histiocyty, THRLBCL; EBV+ DLBCL NS; intravaskulární velkobuněčný B-lymfom; ALK+ velkobuněčný B-lymfom, ALK+ LBCL; plazmablastický lymfom, PBL; difúzně rostoucí případy velkobuněčného B lymfomu s přestavbou IRF4). Jiné LBCL, definované primární lokalizací nebo jinými klinickými nálezy, často vykazují zvláštní morfoloické, imunohistochemické či genetické rysy, ale dif dg proti jiným LBCL vyžaduje spolupráci klinického lékaře s patologem (primární DLBCL CNS; primární kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom, PCLBCL; DLBCL asociovaný s chronickým zánětem; primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom, PMBL; primární exsudativní lymfom, PEL). Podobně LBCL, určené nejen morfoloicky, imunofenotypicky, event. topicky, ale také infekčním agens či imunitou pacienta (EBV+ mukokutánní vřed, EBVMCU; DLBCL asociovaný s chronickým zánětem; lymfomatoidní granulomatóza, LYG; plazmablastický lymfom, PBL; primární exsudativní lymfom, PEL; HHV8+ DLBCL; lymfoproliferace, asociované s imunodeficitem).

Velká většina DLBCL zůstává nespecifikována (**DLBCL NOS**). Diagnózu lze s výhradami (viz DH HGBL) stanovit nebo alespoň přijmout jako vysoce pravděpodobnou na základě cytologie, jednoduché imunofenotypizace, lokalizace, klinického obrazu, stavu imunity, popřípadě rozšířeného imunohistochemického a genetického vyšetření. Dělení DLBCL NOS na podtypy zárodečných center (GC, GCB) a aktivovaný postgerminální (ABC) dle profilu exprimovaných genů (gene expression profiling, GEP) ve velmi nákladných DNA chipech (DNA microarray) má prokázáný prognostický význam. S GEP korelují pozitivita germinálních a postgerminálních antigenů (CD10, bcl6, GCET1, LMO2, resp. MUM1, FOXP1), užívané různými algoritmy k určení podtypu DLBCL NOS (Hans C.P. et al. 2004, Muris J.J. et al. 2006, Choi W.W. et al. 2009). Prognostický význam imunohistochemických algoritmů nebyl prokázán, avšak klasifikace WHO 2017 doporučuje imunohistochemickou subtypizaci provést a v nálezů specifikovat použitý algoritmus. Někteří autoři uznávají prognostický význam CD5. Diskutuje se imunohistochemická pozitivita myc a bcl2 (double-expressor, DE), která ale může souviset s přestavbami genů MYC a BCL2, definujícími B-buněčný lymfom vysoce maligní s přestavbami MYC a BCL2 a/nebo BCL6 (high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements).

B-buněčný lymfom vysoce maligní s přestavbami MYC a BCL2 a/nebo BCL6 (high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, double-hit high-grade B-cell lymphoma, DH HGBL) zaveden jako entita klasifikací WHO 2017. Definován přestavbami, v histologických řezech prokazatelnými FISH MYC(8q24) break-apart a FISH BCL2(18q21) break-apart a/nebo FISH BCL6(3q27) break-apart, ne však zisky nebo amplifikacemi uvedených genů. Jestliže dvojkombinace přestavb MYC, BCL2, BCL6 chybí a nejsou přítomny ani znaky jiných lymfomů, hodnotí se jako **B-buněčný lymfom vysoce maligní nespecifikovaný (high-grade B-cell lymphoma NOS, HGBL NOS)**.

DH HGBL nemá příznačný cytologický obraz. Imunofenotyp je ve velké většině GC (TdT-, cyklin D1-, SOX11-, CD10+, bcl6+/-, MUM1-/+, bcl2+, myc+/-, Ki67+ 30-80-95 %). Případy blastoidního vzhledu lze odlišit od B-ALL/LBL a blastoidního MCL imunohistochemicky (TdT, cyklin D1, SOX11). K odlišení HGBL NOS je nezbytná FISH. U náleží, napodobujících BL (uniformní středně velké blasty s jádry menšími než jádro histiocytu, vícečetná menší jádérka, bazofilní cytoplazma, velmi četné mitózy, nápadné „hvězdné nebe“, CD10+, bcl6+, myc +, bcl2- nebo slabě +, Ki67+ ≈ 100 %) nebo u náleží s vlastnostmi mezi BL a DLBCL (středně velké méně uniformní blasty, méně mitóz, nesouvislé až chybějící „hvězdného nebe“, CD10+/-, bcl6+/-, myc +/-, bcl2+/-, Ki67+ ≈ 80-95 %) nutno rozlišit BL, HGBL NOS a DH HGBL pomocí FISH. Nálež s morfológií DLBCL (převaha velkých blastů, méně mitóz, bez „hvězdného nebe“, CD10+/-, bcl6+/-, bcl2+/-, myc+/-, Ki67+ 30-95 %) směřují k rozlišení DLBCL, HGBL NOS a DH HGBL pomocí FISH, jak zdůrazňuje klasifikace WHO 2017. Vysoká ekonomická náročnost FISH u všech náleží vzhledu DLBCL vede ke snaze omezit počet FISH racionálním skríníngem případů s vysokou pravděpodobností náležících mezi DH HGBL i za cenu falešně ponechaných diagnóz DLBCL NOS u méně nápadných případů DH HGBL. Různými autory doporučená FISH MYC(8q24) break-apart u případů s vysokou pozitivitou antigenů bcl2 a myc (double-expressor, DE HGBL je čtenější než DH HGBL) nebo u všech „DLBCL“ s imunofenotypem GCB. Při prokázané přestavbě MYC doporučují pokračovat FISH BCL2(12q21) break-apart a event. FISH BCL6(3q27) break-apart.

T-buněčné neoplázie bývají určeny až po vyloučení B-buněčné linie, event. jiných nádorů. Specifické nebo T-asociované markery (CD2, CD3; CD4, CD5, CD7) mohou chybět, důkaz klonality genů T-buněčných receptorů je potom nutný. Cytologická a imunofenotypová variabilita uvnitř typů nádorů bývá značná, nelze se vyhnout široké paletě vyšetřených antigenů (TdT; CD4, CD8; CD56, CD57; granzym B, perforin, TIA1; CD30; CD10, bcl6, PD1, CXCL13, ICOS; TCR beta1, TCR gama).

V LU rostou interfolikulárně a difúzně, parciální postižení není vzácné. Primární T-lymfomy kůže a střeva bývají epitelotropní (MF, LyP B, LyP D; méně C-ALCL; EATL, MEITL).

Periferní lymfom z T-buněk (PTCL) má extrémní cytologickou a imunofenotypickou variabilitu. K dg nutno vyloučit jiné T-lymfomy.

Angioimunoblastický T-lymfom (AITL) definují malé až středně velké buňky CD2+/CD3+/CD5+/CD4+ s koexpresí alespoň 2 antigenů folikulárních helperů (CD10+, bcl6+, PD1+, CXCL13, ICOS) na pozadí proliferaujících venul a folikulárních dendritických buněk (FDC, CD21+) s příměsí nenádorových CD20+ blastů, zpravidla infikovaných EBV. V dif dg je PTCL a sekundární DLBCL z infikovaných B-buněk.

Systémový anaplastický velkobuněčný lymfom ALK- (ALCL ALK-) zaujme velkými blasty CD30+/Pax5-(vzácně +)/EBV-, často s parciální koexpresí antigenů T-buněčných (CD43, CD4, CD2, CD3, CD5) a cytotoxických (granzym B, perforin, TIA1). Ve velké většině případů vykazuje klonální přestavbu genů T-buněčných receptorů (TCR). V dif dg je C-ALCL, PTCL, CHL, LyP C, ALCL ALK+.

Anaplastický velkobuněčný lymfom ALK+ (ALCL ALK+) je kromě velkobuněčné formy reprezentován formami lymfohistiocytární (velmi četné histiocyty, málo menších nádorových buněk), Hodgkin-like (podoba s CHL, nodulární sklerózou), malobuněčnou, vřetenobuněčnou aj. Imunofenotypem a klonalitou genů TCR se podobá ALCL ALK-, navíc exprimuje ALK. V dif dg je ALCL ALK-, velkobuněčný B-lymfom ALK+ a jiné vzácné ALK+/CD30- nádory.

Mycosis fungoides (MF) je v dobře vyvinutých případech charakterizována epidermotropismem s halo efektem jednotlivých malých až středně velkých buněk a výskytem

středně velkých až velkých buněk s cerebriformními jádry v dermis, většinou CD3+/CD4+, vzácně CD8+/CD7-. V počátcích, kdy se podobá zánětu bez nápadného epidermotropismu bývá bioptická dg nejistá, lze doporučit klinické sledování a pozdější opakování biopsie. V pozdních fázích epidermotropismu mizí, intradermální buňky se zvětšují, event. vykazují CD30.

Klasický Hodgkinův lymfom (CHL) s nádorovými buňkami CD30+/CD15+, většinou/Pax5+ slabě/OCT2-(+ 10%)/BOB1- nebo slabě +/MUM1+/CD45-/CD20-/CD79a-/EBV často +/CD2-(vzácně +)/CD3-(vzácně +)/ALK- ve známých podtypech buněčného prostředí nebývá zdrojem diagnostických rozpaků. V případech s expresí CD45, CD20, CD79a, BOB1 je dif dg proti DLBCL, resp. PMBL obtížná až nemožná (**B-buněčný lymfom s vlastnostmi mezi DLBCL a CHL, mediastinal grey-zony lymphoma, MGZL**). V případech Pax5-/CD15-/CD2+ nebo CD3+ nebo CD4+/EBV- je v dif dg ALCL- a PTCL.

U **nodulárního lymfocytárně predominantního Hodgkinova lymfomu (NLPHL)** typicky s B-buněčným fenotypem ojedinelých nádorových buněk (CD20+/CD79a+/Pax5+/OCT+/BOB1+/CD30-/CD15-) na pozadí abnormálně uspořádaných buněk lymfatického folikulu (FDC CD21+; malé T-buňky PD1+, CD57+, bcl6+, MUM1+; PD1 pozitivní rozety; malé B-buňky slaběji Pax5+/OCT2+) vznikají rozpaky, když jsou přítomny znaky velkobuněčného B-lymfomu, bohatého na T-lymfocyty a histiocyty (THRLBCL): nodularita ani pozadí folikulárních buněk nejsou zřejmé, pozitivit CD57 je málo a převažují malé buňky CD8/TIA1 pozitivní, event. chybí PD1+ rozety a ubývají FDC. Možnost vzniku THRLBCL z NLPHL je známa.

Závěr: Téměř u všech biopsií extramedulárních lymfoproliferací lze se znalostí diferenciální diagnózy, s respektem k možným diagnostickým úskalím a s dobrou až velmi dobrou laboratorní a klinickou podporou v kvalitních vzorcích, eventuálně za přispění průtokové cytometrie, dospět ke správné diagnóze.

Tvorba humanizovaného mikroprostředí v myši

Sokol F.¹, Čulen M.², Herudková Z.²

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno¹

Interní hematologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno²

Mikroprostředí kostní dřeně hraje důležitou roli v patogenezi hematologických malignit včetně AML. K hodnocení progresu onemocnění a účinnosti experimentální léčby jsou používány imunodeficientní myší modely. Tato práce je zaměřena na vytvoření humanizovaného mikroprostředí v myši pomocí engraftmentubiomateriálu a lidských mezenchymálních kmenových buněk s cílem zlepšit uchycení leukemických buněk a přiblížit myší modely k reálné lidské kostní dřeni.

NK buňky v protinádorové imunoterapii

Lysák D.

Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

Úvod: NK buňky představují slibnou metodu protinádorové imunoterapie a jsou předmětem výzkumu v hemato-onkologii i v léčbě solidních nádorů.

Metody: Přednáška sumarizuje biologii NK buněk, jejich roli v protinádorové imunitě a možnosti jejich využití v rámci adoptivní imunoterapie.

Výsledky: NK buňky vykazují cytotoxickou a regulační aktivitu a hrají klíčovou roli v protinádorové imunitě. Jejich funkce je dána rovnováhou mezi inhibičními a aktivačními signály. Inhibiční KIR receptory brzdí jejich aktivitu interakcí s HLA-I molekulami, aktivační receptory mají své ligandy na nádorově změněných buňkách. NK buňky mají přímý cytotoxický potenciál proti nádorovým buňkám a jejich působení vede k uvolnění cílových antigenů a také k produkci pro-zánětlivých cytokinů, které dále zapojují celý imunitní systém. Mechanismus eliminace nádoru zahrnuje jednak apoptotickou cestu a jednak cestu uvolnění cytotoxických granúl s obsahem proteáz a perforinů.

NK buňky se jako první lymfocytární subpopulace reparují po transplantaci hemopoetických kmenových buněk a mají význam v ochraně proti relapsu onemocnění. Protinádorových vlastností NK buněk lze využít u haploidentických transplantací. Transplantované aloreaktivní NK buňky exprimují inhibiční KIR receptory specifické pro HLA-I molekuly, které nejsou u pacienta exprimovány (KIR mismatch). Uplatňuje se efekt reakce štěpu proti leukémii (GVL), naopak riziko GVHD není zvýšené.

Adoptivní terapie pomocí NK buněk představuje atraktivní metodu protinádorové imunoterapie. Výborné výsledky zaznamenala zejména jako konsolidační terapie u pacientů s akutní leukémií. NK buňky je možné produkovat v klinicky relevantních množstvích a jejich použití má výborný bezpečnostní profil. Vhodným kandidátem pro imunoterapii jsou také invariantní NKT buňky, které představují zvláštní podskupinu T-lymfocytů a mají významnou roli v regulaci protinádorové imunity.

Nádorové buňky mají schopnost unikat účinku NK buněk různými mechanismy, proto se využívají metody, které mají protinádorový potenciál NK buněk udržet. Nejjednodušší možností je aplikace cytokinů (IL-2, IL-15) zvyšujících míru expanze a přežití NK buněk. V úvahu připadá také imunomodulace s odstraněním T- regulačních lymfocytů nebo ovlivněním kontrolních bodů imunitního systému („immune checkpoints“). Další z cest jsou protilátky blokující inhibiční či KIR receptory nebo bispecifické protilátky (BiKE) přímo spojující NK a nádorové buňky. Jako velmi efektivní se ukazují geneticky modifikované NK buňky (CAR NK), u nichž použití arteficiálního receptoru nabízí další mechanismus NK aktivace, a to zejména u pacientů s down-regulací nádorově specifických antigenů.

Závěry: Z dostupných studií vyplývá, že infuze NK buněk je bezpečnou metodou adoptivní imunoterapie, která může být zvažována u myeloidních leukémií i jiných nádorových onemocnění. Jejich klinický benefit je limitován řadou okolností daných interakcí s nádorem a jeho mikroprostředím. Rozvíjejí se nové přístupy, které pravděpodobně umožní optimalizovat a zvýšit efektivitu této terapie.

Práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví číslo 15-30661A.

Bioptická analýza DLBCL a možnosti jej prognosticky a prediktívne významnej stratifikácie

Plank L., Szépe P., Balhárek T., Mičák J., Lešková K., Barthová M., Janáková L.

Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky krvotvorby a lymfatického tkaniva - Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN v Martine

Úvod: Bioptická analýza prípadov DLBCL zahŕňa prognosticky významnú imunohistochemickú (IHC) identifikáciu GCB verzus non-GCB podtypov. Súčasťou prognosticky a aj prediktívne významnej stratifikácie pacientov s DLBCL je dnes IHC identifikácia tzv. dvojitych, resp. trojitych „expresorov“, resp. identifikácia súčasnej dvojitej resp. trojitej prestavby génov MYC, BCL2 a/alebo BCL6 metódou FISH. To síce umožňuje identifikáciu biologicky agresívnejších variantov DLBCL, ale pri ekonomickej a časovej náročnosti FISH analýz vzniká otázka, ako v súboroch DLBCL identifikovať prípady indikované na vyšetrenie touto metódou. V súbore našich pacientov s identifikovanou dvojitou resp. trojitou prestavbou uvedených génov sme sa pokúsili retrospektívne zhodnotiť IHC expresiu rovnomenných proteínov.

Materiál a metodika: Z databázy národného registra biopticky verifikovaných DLBCL v období 1.1.2015-20.09.2018 sme vybrali všetky zaznamenané prípady so súčasnou dvojitou resp. trojitou prestavbou génov MYC, BCL2 a/alebo BCL6 a preverili sme v nich IHC vyšetrením stanovenú expresiu MYC, BCL 2 a BCL 6 proteínov, rovnako aj rozdelenie na GCB verzus non-GCB fenotyp (podľa kritérií Hansovej a spol.). Pre intranukleárne exprimované proteíny bola vyžadovaná hranica pozitivity (tzv. cut-off) vyššia ako 40%.

Výsledky: Z celkového počtu 59 DLBCL so súčasnou viacnásobnou prestavbou génov sme najčastejšie identifikovali dvojitú prestavbu génov MYC a BCL2 (n=36), resp. génov MYC a BCL6 (n=14) a menej často tzv. trojitú prestavbu génov MYC, BCL2 a BCL6 (n=9). Uvedené súčasné genetické alterácie sa vyskytli pribl. 4x častejšie v DLBCL s fenotypom GCB než non-GCB. Tzv. dvojitá, resp. trojitá IHC identifikovateľná expresia rovnomenných proteínov bola zistená v 36 prípadov hodnoteného súboru (pribl. 2/3 súboru), a to častejšie vo forme tzv. trojitého expresora (n=23) než tzv. dvojitého expresora (n=13).

Záver: Napriek istému prekryvaniu skupín difúzneho veľkobunkového B-lymfómu s dvojitou/trojitou prestavbou s nádormi s dvojitou/trojitou expresiou zistené výsledky ukazujú, že IHC typizácia tkaniva DLBCL nepostačuje na predikciu možnej súčasnej génovej prestavby. Identifikácia súčasnej dvojitej či trojitej génovej prestavby v DLBCL je dnes o to dôležitejšia, že znamená identifikáciu agresívnejších foriem DLBCL - z hľadiska súčasnej SZO klasifikácie nazývané vysokomaligne B-lymfómy (HGBl) a vyžadujúce odlišné terapeutické modalitty.

Podporené grantovým projektom VEGA č. 1/0366/18 a grantovým projektom Lymfómovej skupiny SR/2017 a 2018.

Thymomy - exprese molekul dráhy Wnt/ β -catenin, E-cadherinu a jejich potenciální význam v onkogenezi a diagnostice

Vodička P., Krsková L., Odintsov I., Schützner J., Sedláčková E., Křížová L., Zámečník J.

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole

Úvod: Nádory z thymických epitelových buněk (thymomy) jsou vzácné. Patří do skupiny tzv. nádorů nejistého biologického chování – většinou jsou poměrně indolentní a řešením je chirurgická resekce. Přesto existuje část thymomů, které se chovají invazivně a zhoršují prognózu pacienta recidivujícím průběhem, infiltrací okolních orgánů či metastazováním. O molekulární patogenezi thymomů existuje doposud jen minimum informací. Ty však mohou být důležité nejen pro diagnostickou identifikaci agresivnějších subtypů, ale také pro jejich potenciální cílenou léčbu.

Cíl: Naším cílem bylo studovat expresi několika molekul dráhy wnt/ β -catenin a E-cadherinu u thymomů na proteinové úrovni i na úrovni exprese mRNA a zjistit případné korelace s klinickými parametry onemocnění či jejich diagnostický a prognostický význam.

Materiál a metody: Do studie jsme zahrnuli vzorky 27 thymomů a 8 kontrol. Skupina thymomů zahrnovala jak thymomy s medulární diferenciací typu A (n = 5 pacientů), tak kortikální thymomy typu B1 (n = 5 pacientů), typu B2 (n = 10 pacientů) a typu B3 (n = 7 pacientů). Expresi β -catenin a E-cadherinu jsme studovali imunohistochemicky. V každém vzorku jsme také stanovovali relativní mRNA expresi genů CTNNB1, MYCC, CCND1, AXIN2 a CDH1 pomocí real-time kvantitativní RT-PCR (RQ-RT-PCR) s kvantifikací pomocí Δ Ct metody. U pacientů jsme sledovali klinické parametry onemocnění (věk, pohlaví, asociaci s myasthenia gravis, invazivní chování, metastázy).

Výsledky: Exprese β -catenin i E-cadherinu byla na proteinové úrovni i na úrovni mRNA signifikantně zvýšená u všech thymomů v porovnání s kontrolami. U neinvazivních thymomů typu A, B1 a B2 byla lokalizace obou proteinů cytoplazmatická, na rozdíl od invazivní komponenty thymomů B2 a u všech thymomů B3, kde se β -catenin i E-cadherin exprimoval membránově. mRNA exprese ostatních studovaných molekul wnt dráhy byla u všech thymomů také zvýšená.

Membránová exprese β -catenin i E-cadherinu korelovala s invazivním chováním nádorů. Invazivně se chovaly signifikantně častěji nádory bez asociace s myasthenia gravis.

Závěr: Tato studie dokumentuje zvýšenou expresi molekul dráhy wnt/ β -catenin a E-cadherinu u lidských thymomů, což ukazuje na možnou roli v jejich onkogenezi. Imunohistochemická detekce membránové exprese β -catenin a E-cadherinu je navíc využitelná v diagnostice thymomů.

Podpora - MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203

Primární stromální tumor varlete z prstenčitých buněk: Studie 13 případů dokazující jejich fenotypickou a genotypickou obdobu s pankreatickým solidním pseudopapilárním tumorem.

Michalová K.^{1,2}, Michal M.^{1,2,3}, Kazakov D.V.^{1,2}, Šedivcová M.², Hes O.^{1,2}, Hadravský L.⁴, Agaimy A.⁵, Tretiakova M.⁶, Bacchi C.⁷, Hartmann A.⁵, Kuroda N.⁸, Bulimbasic S.⁹, Coric M.⁹, Antic T.¹⁰, Michal M.^{1,2}

Šiklův ústav patologie, LF UK a Fakultní nemocnice Plzeň¹

Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň²

Biomedicínské centrum, LF UK a Fakultní nemocnice Plzeň³

Ústav patologie 1.LF UK a VFN, Praha⁴

Institute of Pathology, University Hospital Erlangen,

Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany⁵

Department of Pathology, University of Washington, Seattle, USA⁶

Consultoria em Patologia, Botucatu, SP, Brazil⁷

Department of Diagnostic Pathology, Kochi Red Cross Hospital, Kochi, Japan⁸

Department of Pathology, University Hospital Centre, Zagreb, Croatia⁸

Department of Pathology, The University of Chicago, Chicago, USA⁹

Východisko a cíle: Primární stromální tumor varlete z prstenčitých buněk je raritní, nepřilíš probádaný tumor, ve světové literatuře byly doposud reportovány pouze 2 případy. Pankreatický analog solidního pseudopapilárního tumoru (SPT) varlete je teprve nedávno popsána jednotka, která je histologicky složena ze dvou distinktních komponent: 1) solidní komponenta neodlišitelná od SPT pankreatu, složená z monomorfní populace epitelioidních buněk s pravidelnými kulatými jádry. 2) komponenta z prstenčitých buněk nápadně podobná primárnímu stromálnímu tumoru varlete z prstenčitých buněk. Tento případ nás přivedl k myšlence, že existuje spojitost mezi primárním stromálním tumorem varlete a SPT pankreatu; tato hypotéza se stala cílem této studie. Podrobně jsme prozkoumali vlastnosti primárního stromálního tumoru varlete z prstenčitých buněk a prostřednictvím jednoho případu testikulárního pankreatického analogu SPT se snažili prokázat jeho spojitost se SPT pankreatu.

Materiál a metody: V plzeňském registru nádorů jsme vyhledali všechny případy primárního stromálního tumoru varlete z prstenčitých buněk. Po histologické revizi všech těchto tumorů bylo vybráno 13 případů, které jsme vyšetřili imunohistochemicky a molekulárně geneticky a výsledky jsme následně porovnali s pankreatickým SPT.

Výsledky: Velikost primárních stromálních tumorů varlete z prstenčitých buněk se pohybovala mezi 0,5 a 2 cm (průměr 1,2). Histologicky by se daly rozdělit do dvou skupin: 1) Sedm případů se skládalo pouze z prstenčité komponenty charakterizované hnízdy bladních epitelioidních buněk, které obsahovaly příznačnou cytoplazmatickou vakuolu utlačující jádro na periferii; buňky tak získaly vzhled pečetiho prstenu. Tyto tumory byly identické s prstenčitou komponentou, kterou disponoval pankreatický analog SPT varlete, 2) Šest případů vykazovalo jak komponentu z prstenčitých buněk tak solidní, neprstenčitou, identickou se SPT pankreatu. Jinými slovy, druhá skupina tumorů měla histologicky velmi blízko k pankreatickému analogu SPT varlete. Imunohistochemicky reagovaly primární stromální tumory varlete z prstenčitých buněk pozitivně s β -kateninem, cyklinem D1 (nukleární pozitivita u obou protilátek), CD10, vimentinem, galektinem-3, klaudinem7, α -1-antitrypsinem, CD56, NSE and byly negativní

v průkazu chromograninu, inhibinu, kalretininu, NANOG, OCT3/4 a SALL4. Molekulárně genetická analýza u všech tumorů, které byly vyšetřitelné (10 případů), detekovala mutace v exonu 3 CTNNB1 genu kodujícího β -katenin.

Závěr: Na základě histologických paralel a imunohistochemické a molekulární totožnosti mezi primárním stromálním tumorem varlete z prstencitých buněk, pankreatickým analogem SPT varlete a SPT pankreatu předpokládáme, že tyto tumory sdílí stejnou patogenezi a představují identickou jednotku vyskytující se v různých orgánech.

Prognostic and predictive value of loss of nuclear RAD51 immunoreactivity in resected non-small cell lung cancer patients

Gachechiladze M.

Palacky University

OBJECTIVES: In response to DNA damage, recombination proteins are relocalized into sub-nuclear complexes that are microscopically detected as RAD51-containing nuclear foci. We aimed for assessing the prognostic and predictive value of loss of nuclear RAD51 immunoreactivity ('RAD51 loss') in 2 independent stage I to III non-small cell lung cancer (NSCLC) patient cohorts undergoing surgical resection and eventual perioperative chemo-/radiotherapy (CT/RT).

MATERIALS AND METHODS: The discovery set included 69 evaluable patients (19 adenocarcinomas, ADC, 50 squamous cell carcinomas, SCC) from Palacky University Hospital, 45/69 (65.2%) with additional platinum-based CT. The replication set entailed 845 evaluable patients (446 ADC, 399 SCC) from University Hospital Zurich, 308/845 (36.5%) with platinum based CT or RT. RAD51 loss was defined as $\leq 20\%$ of tumor cell nuclei having any nuclear RAD51 expression. We assessed the prognostic value of RAD51 loss in all patients and its predictive value in patients receiving CT/RT.

RESULTS: RAD51 loss was observed in 40/69 (58.0%) and 439/845 (51.9%) evaluable tumors in the discovery and replication set, respectively ($p=0.34$). It was more frequent in ADC compared to SCC (57.2% vs 47.4%, $p=0.003$). RAD51 loss was significantly associated with worse OS in both the discovery (adjusted HR=2.39, $p=0.039$) and replication set (adjusted HR=1.31, $p=0.008$). The unfavourable prognostic effect of RAD51 loss seen in the overall population was not observed in patients receiving perioperative CT (adjusted HR=1.07, $p=0.73$) or perioperative RT (adjusted HR=1.05, $p=0.82$).

CONCLUSION: RAD51 loss has an unfavourable prognostic impact in NSCLC patients undergoing curative surgical resection, but it may have a favourable predictive value in the subgroup of patients receiving perioperative platinum-based CT or RT, most likely as a consequence of deficient DNA repair.

Ewing a Ewing-like sarkomy - nová dimenze...

Kinkor Z.

Bioptická laboratoř s.r.o.

Předkládán je souhrn literárně dokumentovaných poznatků se vzácnou skupinou nediferencovaných sarkomů měkkých tkání a kostí definovaných přeskupením genů CIC resp. BCOR, který je ilustrován osobní zkušeností se třemi případy. Tato skupina nádorů se původně vyčlenila z tzv. Ewing-like family, kde nebyla prokázána rearanže EWSR1 genu. Sarkomy s rearanží CIC a BCOR se částečně liší věkovou i topografickou distribucí, ale i prognostickými a prediktivními parametry. První z nich jsou vysoce agresivní a prakticky nepostihují skelet, ty druhé jsou převážně kostní tumory mladých chlapců s příznivější biologii oproti klasickému Ewingově sarkomu. Zásadním zjištěním je variabilita histologického projevu, přesahující běžný obraz malobuněčného kulatobuněčného sarkomu. Mnohé tyto nádory charakterizuje naopak vřetenobuněčná a myxoidní úprava a relativně blandní vzhled, které posouvají spektrum diferenciální diagnostiky mimo Ewing-like family. Naše tři pozorování poukazují na obtížnost diagnostiky těchto lézí a nutnost implementace cílené molekulární analýzy i v rutinní praxi. Stále však existují případy, kde ani extenzivní genetické vyšetření prvotní označení Ewing-like sarkomu blíže neupřesní.

Dysplastický lipom: zvláštní varianta MDM2-negativní atypické lipomatózní neoplazie s častým multifokálním výskytem a vzácnou asociací s retinoblastomem

Michal M., Agaimy A. Luiña Contreras A., Svajdler M. Kazakov D.V., Steiner P., Grossmann P., Martinek P., Hadravský L. Michalova K., Svajdler P., Szep Z., Michal M., Fetsch J.F.

Bioptická laboratoř s.r.o.

V naší histopatologické praxi jsme se opakovaně setkali s neobvyklým podkožním lipomatózním tumorem, který se vyznačuje nápadnou anizocytózou, nekrózou jednotlivých adipocytů a fokálními, převážně mírnými jadernými atypii tukových buněk. Vzhledem k přítomnosti těchto atypii byla většina případů zaslána s podezřením na atypický lipomatózní tumor (ALT). V minulosti byly tyto léze popsány ve dvou menších sestavách pod názvem „anizometrický lipom“. Nedávno jsme publikovali naše zkušenosti s celkem 66 případy tohoto tumoru, včetně několika dříve nepopsaných znaků. Z klinického hlediska mají dysplastické lipomy (DL) řadu charakteristických vlastností. Jde zejména o výraznou predilekci pro podkoží kraniodorzální části trupu a zadní části krku u mužů středního věku. Téměř jedna pětina pacientů má synchronní či metachronní multifokální výskyt lipomatózních tumorů, z nichž nejspíše většina představuje DL. Jako další charakteristický rys se ukazuje asociace s kongenitálním retinoblastomem, která zatím byla popsána u 2/70 pacientů se známými klinickými informacemi. Výše popsané jaderné atypie se u DL vyskytují v podobě zhrubění chromatinu, zvětšení jader, místy s tvorbou dvoujaderných či vícejaderných buněk. Ačkoliv atypie jsou obvykle mírné, vzácněji se vyskytují i výrazně atypické případy. Mezi další důležité histomorfologické znaky DL se řadí výrazná histiocytární příměs a především zcela minimální množství vřetenobuněčného stromatu, které je vždy bez atypii (charakteristických pro ALT) a bez přítomnosti hrubých snopců kolageních vláken (charakteristických pro vřetenobuněčný/pleomorfní lipom). Mezi diagnosticky užitečné imunohistochemické znaky patří exprese p53 proteinu, stejně jako kompletní či partiální ztráta exprese Retinoblastoma proteinu v jádrech tukových buněk. Ojedinelé buňky mohou dále exprimovat MDM2 protein, většinou se však jedná o méně než 1% jader adipocytů. Pomocí fluorescenční in situ hybridizace byla vyloučena přítomnost amplifikace MDM2 genu a naopak potvrzeny časté změny v genu RB1. Mutace genu TP53 nebyly zjištěny. Z dosud dostupných literárních údajů je zatím možno potvrdit tendenci k lokálním recidivám v cca 8% případů. Je však nutné zdůraznit, že doba sledování byla u většiny pacientů příliš krátká pro definitivní stanovení této frekvence. Dediferenciace či metastatický rozsev zatím nebyly popsány a zdají se být nepravděpodobné.

Inflamatórny myofibroblastický tumor maternice – raritný, pomerne nedávno popísaný, ale častejší než by ste čakali

Ondič O.^{1,2}, Štiková Z.^{1,2}, Kostun J.³, Bouda J.³

Šiklův ústav patologie LF UK a Fakultní nemocnice Plzeň¹

Bioptická laboratoř s.r.o.²

Gynekologicko – porodnická klinika LF UK a Fakultní nemocnice Plzeň³

Z 23 mezenchýmových nádorov maternice operovaných a vyšetrených vo FN Plzeň v období 2006 – 2016, ktoré boli diagnostikované ako STUMP (14x) a leiomyosarkóm (9x) sme v revízii identifikovali 1x inflamatórny myofibroblastický tumor. Tento nádor na úrovni bežného farbenia histologicky zodpovedal diagnóze leiomyosarkómu. Imunohistochemicky však pozitívne exprimoval ALK. Metódami molekulovej genetiky (FISH – ALK Break Apart Rearrangement Probe kit; NGS – sekvencer NextSeq (Illumina) v spojení s dátovou analýzou pomocou Archer analysis software (v5; ArcherDX Inc.); detekcia fúzneho transkriptu pomocou RT-PCR) bola v nádore potvrdená prítomnosť fúzneho transkriptu PPP1CB-ALK aj so súčasnou amplifikáciou lokusu ALK génu. Záverom dávame na zváženie možnosť reflexného imunohistochemického vyšetrenia expresie ALK antigénu u všetkých nádorov maternice diagnostikovaných ako STUMP a leiomyosarkóm. V pozitívnych prípadoch by následné molekulovo – genetické vyšetrenie malo potvrdiť prítomnosť fúzneho transkriptu s obsahom časti ALK génu. Cieľom je spresnenie diagnostiky a identifikácia pacientiek, ktoré by potenciálne mohli profitovať z cieľenej liečby, ktorej aplikácia v jednotlivých individuálnych prípadoch už bola popísaná.

Sklerozující enkapsulovaná peritonitida u pacientky na peritoneální dialýze: kazuistika

Hendrych M., Zambo I.

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Sklerozující enkapsulovaná peritonitida (EPS) je vzácné chronické zánětlivé onemocnění peritonea, klinicky s velmi špatnou prognózou. Onemocnění postihuje pacienty na kontinuální peritoneální dialýze, s ventrikulo-peritoneálními shunty, po transplantaci jater anebo jako reakce na cizorodý materiál. Presentujeme případ 43leté pacientky na peritoneální dialýze pro terminální stádium chronického renálního selhání, hospitalizované k probatorní excizi hmatné nebolestivé rezistence v oblasti pravé inguiny. Rezistence, která klinicky imponuje jako chondroidní tumor o velikosti 70x60x50 mm, vyrůstá z kosti stydké. Mikroskopicky byla zachycená hyalinizovaná pojivová tkáň, pseudocystický utvářená, s partikulami slabě eozinofilního materiálu, s akcentovanou perifokální histiocytární reakcí s účastí obrovských mnohojaderných buněk typu kolem cizích těles. Imunohistochemické vyšetření verifikovalo přítomnost CD163, CD68 a faktor XIIIa pozitivních buněk. Ostatní vyšetřené markery byly negativní (AE1/AE3, ER, calretinin).

Genové fúze NCOA4-RET a TRIM27-RET diferencují intraduktální karcinom slinných žláz na ductální a apokrinní podtyp: analýza 18 případů pomocí sekvenování nové generace (NGS)

Skálová A., Baněčková M., Martínek P., Michal M.

Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta UK v Plzni a Bioptická laboratoř, Plzeň, s.r.o.

Východisko: Intraduktální karcinom (IC) je dle WHO 2017 nové označení pro karcinomy dříve nazývané „low-grade kribriformní cystadenokarcinom“ a „low-grade salivární ductální karcinom“. Vztah mezi IC a salivárním ductálním karcinomem (SDC) je kontroverzní, ale převažuje názor, že se jedná o odlišné nádorové jednotky. IC je vzácná low-grade malignita slinných žláz, s rysy napodobujícími atypickou ductální hyperplázií prsu nebo ductální in situ karcinom. IC je jen částečně geneticky definovaný, pouze v několika případech byl popsán zlom v genu RET nebo přesněji NCOA4-RET genová fúze. SDC je agresivní, rychle progredující karcinom slinných žláz s vysokým rizikem lokoregionálních i vzdálených metastáz. Pomocí NGS jsme porovnali genový profil IC a SDC na relativně velkém souboru pacientů.

Metodika: Detekce fúzních transkriptů 53 genů byla provedena u 18 případů IC metodou sekvenování nové generace (NGS) kitem Fusion Plex Solid Tumor (ArcherDX). Identifikované genové fúze byly dále potvrzeny metodami fluorescenční in situ hybridizace (FISH) break apart sondami a v některých případech i fúzními FISH sondami a metodou reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce (RT-PCR). Všechny analyzované případy byly negativní na zlom ETV6 genu metodou FISH a ETV6-NTRK3 fúzi metodou RT-PCR. Pro porovnání bylo stejným NGS panelem vyšetřeno 9 případů SDC.

Výsledky: NGS analýzou byl v 7 případech IC ductálního typu nalezen NCOA4-RET fúzní transkript sdružující exon 7 nebo 8 NCOA4 genu a exon 12 RET genu. Novým nálezem je průkaz TRIM27-RET fúze mezi exony 3 a 12 ve dvou IC apokrinního typu. Celkem 50% všech IC bylo charakterizováno RET fúzí. Tyto ani žádné jiné z vyšetřovaných fúzních transkriptů nebyly nalezeny v žádném případě SDC.

Závěr: V naší studii jsme potvrdili, že NCOA4-RET je dominantní genovou fúzí v IC ductálního typu, včetně 3 případů s invazí. V jednom z těchto invazivních NCOA4-RET translokovaných IC, vykazoval nádor parotis u 36-letého muže rozsáhlou invazivní komponentu a metastázu v periglandulární lymfatické uzlině v době diagnózy. Dalším novým nálezem je objev dosud nepopsané translokace TRIM27-RET ve dvou případech IC apokrinního typu. Absence uvedených traslokací v případech klasického SDC dále potvrzuje odlišnost IC a SDC.

Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom s mutací P102L: klinicko-neuropatologické korelace u šesti případů raritního onemocnění v České Republice

Matěj R., Parobková E., Smětáková M., Rusina R.

Thomayerova nemocnice

Úvod: Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS – OMIM 137440) je velmi vzácné genetické prionové onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti s odhadovanou prevalencí 1-10 na 100 milionů. Nejčastější patologickou mutací v genu pro prionový protein (PRNP) je záměna prolinu za leucin na 102. kodonu (P102L). Klinický obraz onemocnění zahrnuje časnou ataxii s poruchami chůze, senzitivní projevy na dolních končetinách a kognitivní postižení, které však jsou zřejmé až v delším průběhu onemocnění.

Metodika: Od doby vzniku Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových onemocnění při Oddělení patologie a molekulární medicíny Thomayerovy nemocnice bylo v České Republice identifikováno celkem 6 případů GSS, všechny s mutací P102L. U všech případů jsme porovnali klinická data, nálezy zobrazovacích a imunologických vyšetření, molekulárně genetické analýzy a neuropatologický obraz s daty P102L-GSS publikovanými ve světové literatuře v celkovém počtu 80 případů.

Výsledky: Klinické prezentace byly značně heterogenní: vedle nejčastějšího "klasického" GSS fenotypu s převažující mozečkovou ataxií a pozdní demencí, se onemocnění projevovalo i jako GSS s rychle progredující demencí nebo nápadně připomínalo nejčastější prionové onemocnění – Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc. Výsledky imunologické, molekulárně genetické i neuropatologické analýzy byly naopak velmi obdobné. Až na jeden případ heterozygoty metionin/valin byly ostatní případy homozygoté metionin/metionin na 129. kodonu PRNP. Neuropatologicky jsme ve všech mozcích našli charakteristické patognomonické změny, typicky byla zastižena výrazná numerická atrofie neuronů šedé hmoty jak v kortexu, tak i v kortikálních oblastech doprovázená velmi pokročilou reaktivní astrocytózou a obrazem spongiformní dystrofie. Charakteristické amyloidové plaky jsme identifikovali ve všech 6 případech. Imunohistochemické a imunologické vyšetření potvrdilo přítomnost patologicky konformovaného prionového proteinu u všech případů (jen u jednoho byla detekce přítomnosti tohoto proteinu metodou westrn blot problematická).

Závěr: GSS s mutací P102L se vyskytuje zřejmě daleko častěji, než udává dostupná literatura. Klinická symptomatologie je velmi heterogenní a správná diagnostika může být značně svízelná. Morfologické změny v mozkové tkáni zemřelých jsou však charakteristické a umožní správnou autoptickou definitivní diagnózu.

Podpořeno grantem AZV MZČR 18_04_00179

Fumarát hydratáza deficientní renální karcinom a renální tumory jej napodobující: Morfologická komparativní studie 23 geneticky testovaných případů

Pivovarová K., Martinek P., Trpkov K., Magi-Galluzzi C., Ulamec M., Pitra T., Michal M., Hes O.

Bioptická laboratoř s.r.o.

Souhrn: Fumarát hydratáza deficientní renální karcinom (FHRCC) je vzácný, ale výrazně agresivní tumor, často s autozomálně dominantním vzorcem dědičnosti a současným výskytem uterinních a kožních leiomyomů. Na podkladě současné literatury se u tohoto nádoru tradičně uváděné morfologické znaky (histologie odpovídající papilárnímu renálnímu karcinomu typ 2 a cytologické znaky - objemná eosinofilní jádérka s perinukleolárním projasněním) zdají být výrazně nespolehlivé, nedovolující s jistotou diferencovat FHRCC od jiných renálních karcinomů.

Materiál a metoda: Bylo vyhledáno a opětovně hodnoceno 23 renálních neoplázií suspektní z FHRCC, primárně na podkladě morfologie. U všech případů byla provedena molekulární genetická analýza (průkaz mutace/LOH genu pro fumarát hydratázu), detailní morfologické hodnocení (achitektonika, cytologické znaky) a základní imunohistochemické barvení (FH).

Výsledky: Zahrnuty byly nádory od 13 mužů a 10 žen (věkové rozmezí pacientů 21-82 let), velikost tumoru od 0,9 do 18 cm. Genetické vyšetření prokázalo alteraci v FH genu u 13 případů (FHRCC), u 10 případů nebyla detekována alterace FH genu (FH-like RCC). Tumory s geneticky potvrzenou diagnózou FHRCC měly heterogenní architekturu kombinující různý růstový vzorec ve většině případů (9/13), jen 4 FHRCC byly homogenní ve své architektuře. Ve všech případech FHRCC byly zastíženy prominentní jádérka, u 10 případů i perinukleární projasnění. Imunohistochemický průkaz protilátkou FH byl proveden u 7 FHRCC, u 6/7 případů bylo barvení negativní, avšak 1/7 FHRCC vykazoval silnou difúzní reaktivitu (falešně pozitivní). Skupina FH-like RCC byla více uniformní v architektuře, pouze jeden případ kombinoval různé růstové varianty. Všechny případy FH-like RCC měli prominentní jádérka a perinukleární projasnění bylo zastíženo v 8/10 případů. Osm FH-like RCCs bylo pozitivní v imunohistochemickém průkazu FH, dva případy však vykazovali kompletní negativitu (falešně negativní).

Závěr: Renální karcinomy z obou skupin (FHRCC i FH-like RCC) vykazují výrazný překryv cytologických parametrů. Čistě na základě morfologie je zcela nemožné odlišit FHRCC od nádorů, které FHRCC jen napodobují (FH-like RCC). Multiplicita a heterogenita architektury společně s imunohistochemickým barvením může napomoci vyhledat suspektní případy. Diagnostika těchto lézí se však zcela opírá o molekulárně genetické vyšetření. Typické a definující morfologické znaky pro FHRCC opravdu neexistují.

EHK imunohistochemie – ohlédnutí za čtyřmi roky česko-slovenském programu

Fabian P.

Masarykův onkologický ústav, Oddělení onkologické patologie

V roce 2014 byla společností SEKK s.r.o. s odbornou koordinací SČP ČLS JEP provedena pilotní studie, od r. 2015 běží národní program VIB (všeobecná imunohistochemie – barvení) inspirovaný mezinárodními programy, zejména NORDIQC. Uspořádání programu: dva cykly za rok, v každém cyklu účastník obdrží pět skel se složenými tkáňovými bloky, pro každé sklo je jedna předepsaná a jedna či více náhradních imunoreakcí. Laboratoř provede IHC, které posoudí tři experti jmenovaní SČP. Hodnocení je prováděno zaslepeně pod účastnickým kódem, a to na škále optimální, akceptovatelný, nevyhovující (= neúspěšný). Za čtyři roky se zvýšil počet účastníků z 52 (46CZ / 6 SK) na 72 (61 CZ / 11 SK). 87 % z nich dosahuje za poslední dva roky 90% nebo vyšší úspěšnosti, tento podíl každoročně vzrůstá. Antigeny jsou zařazovány do cyklů tak, aby pokud možno pokryly potřeby jak velkých pracovišť s širokou škálou používaných protilátek, tak patologií menších se základním spektrem vyšetření. V průběhu let doznal cyklus mírných změn, např. nejsou již vyžadovány informace o používaných primárních protilátkách a metodách antigen retrievalu či detekce. Také pro malý zájem bylo upuštěno od pořizování edukačních mikrofotografií a virtuálních skel. Naopak se zavedlo zasilání individuálních komentářů k nevyhovujícím či akceptovatelných výsledkům. Kriteria pro hodnocení konkrétních imunoreakcí byla inspirována NORDIQC, později se ukázalo, že jsou v některých případech nevhodná pro rutinní praxi a byla poněkud změkčena. Velký důraz a také poněkud vyšší přísnost při hodnocení jsou stále kladeny na markery s významným a přímým dopadem na onkologickou léčbu, tj. antigeny ER, p16 a Ki67. Je přítomen trend ke stále častějšímu provádění IHC na imunostainerech. Tvrdá data bohužel nejsou k dispozici, nicméně je zjevné, že automatizovaná IHC v porovnání s manuální není v těchto cyklech EHK přesvědčivě úspěšnější.

Fibro-oseálny pseudotumor prstov a myositis ossificans – pseudosarkómy s fúziou COL1A1-USP6: klinickopatologická a genetická štúdia 27 prípadov

Švajdler M., Michal M., Martínek P., Kinkor Z., Szépe P., Švajdler P., Mezencev R., Michal M.

Bioptická laboratoř s.r.o.

Myositis ossificans (MO) and fibro-oseálny tumor prstov (fibro-osseous pseudotumor of digits, FOP) sú lézie charakterizované proliferáciou „atypicky“ vyzerajúcich (myo)fibroblastov, produkciou osteoidu a nezrelej kosti, ktorá v niektorých prípadoch vyzrieva do lamelárnej kosti. V niektorých prípadoch je navyše prítomná mierne atypická hyalínna chrupka. Preto tieto lézie bývajú často zamenené za sarkóm (najčastejšie osteosarkóm). V nedávnych štúdiách bola v MO/FOP dokázaná rearanž génu USP6, ktorá je typická pre skupinu USP6-asociovaných nádorov (aneuryzmatická kostná cysta, nodulárna fasciitída). V časti prípadov MO bola dokázaná fúzia COL1A-USP6, fúzny partner v FOP bol doposiaľ neznámy. Preto sme analyzovali 15 prípadov MO a 12 prípadov FOP, s cieľom potvrdiť prítomnosť podobných genetických aberácií. Šestnásť z 27 prípadov v štúdiu boli konzultácie, pričom správna diagnóza bola navrhnutá zasielajúcim patológom iba v siedmych prípadoch (v troch prípadoch však bola v diferenciálnej diagnóze zmienená „Noras's lesion“, extraskelétálny osteosarkóm a parosteálny osteosarkóm). Dvakrát bola uvedená nesprávna diagnóza: obrovskobunkový tumor mäkkých tkanív a osteosarkóm. Sedem prípadov bolo zaslaných bez diagnózy „na vylúčenie sarkómu“. Histologicky mali MO a FOP vzájomne prekrývajúce sa črty (preto sú MO a FOP aktuálne klasifikované ako jedna jednotka), klasický zonálny „pattern“ tradične zdôrazňovaný ako dôležitý pri odlišovaní MO od osteosarkómu sa vyskytoval iba v časti prípadov MO. V 5/7 analyzovateľných prípadov MO a 4/5 analyzovateľných prípadoch FOP sme dokázali fúziu COL1A1-USP6. MO a FOP možno preto zaradiť do skupiny USP6-asociovaných neoplázií a dôkaz translokácie USP6 je užitočnou pomôckou pri odlišovaní od malígnych lézií.

Prognostický význam kombinovaných imunoprofilů u pacientů s karcinomem orofaryngu s ohledem na 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů

Guřin D., Hermanová M., Slávik M., Shatokhina T., Hendrych M., Šána J., Kazda T., Selingerová I., Ahmad P., Smílek P., Horáková Z., Slabý O., Šlampa P.

Fakultní nemocnice v sv. Anny v Brně

Cílem studie bylo vyšetření kombinovaných imunoprofilů p16, CD44 a receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu (OPSCC), jejich následná korelace s výsledky léčby radioterapií a klinicko-patologickými parametry. Dále byl porovnán prognostický dopad 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů u pacientů s HPV asociovaným OPSCC ve srovnání se 7. vydáním.

Studie zahrnovala 77 pacientů léčených radioterapií s modulovanou intenzitou (IMRT). Klinická stádia nemoci byla určena dle pravidel 7. a 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. Imunohistochemická (IHC) analýza CD44 a EGFR byla provedena na bioptických nádorových tkáních před léčbou. HPV status byl stanoven dle IHC detekce p16.

Při užití pravidel 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů byla prokázána korelace mezi celkovým přežitím (overall survival, OS), přežitím bez progresu (progression-free survival, PFS), lokoregionální kontrolou (locoregional control, LRC) a klinickým stádiem nemoci. Klinické stádium IV bylo asociováno s pozitivitou pro EGFR a CD44 (+) a negativitou pro p16 (-). Pacienti s CD44+ a EGFR+ OPSCC vykazovali nejhorší OS a LRC, a to i v rámci 3letých přežití. Kombinovaná analýza exprese proteinů prokázala asociaci mezi p16- a EGFR+, p16- a CD44+, EGFR+ a CD44+. Kombinované imunoprofilů CD44+/p16-, EGFR+/p16- a EGFR+/CD44+ byly asociovány s nejhorším OS a LRC.

Kombinované imunoprofilů p16, EGFR a CD44 mohou poskytnout cennou prognostickou a prediktivní informaci pro jednotlivé pacienty s OPSCC, obzvláště při odpovědi na IMRT a predikci úspěchu léčby. Aplikací pravidel 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů jsme potvrdili, že se jedná o efektivní nástroj pro zlepšení prognostiky a stratifikace rizik HPV asociovaných OPSCC.

Lupus mastitis - kazuistika

Kinkor Z.

Bioptická laboratoř s.r.o.

Diagnosticky obtížný případ granulomatózní mastitidy u nemocné dlouhodobě sledované pro systémový lupus erythematoses. Komplikovaná diferenciální diagnostika granulomatózních zánětů mléčné žlázy.

Idiopatické zánětlivé myopatie - exprese Hsp90 jako možný biomarker aktivity onemocnění

Zámečník J., Štorkánová H., Mann H., Vencovský J., Tomčík M.

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Proteiny tepleného šoku (Heat shock proteins, Hsp) patří do velké skupiny molekulárních chaperonů, které hrají významnou roli v biologii kosterního svalstva. Cílem této studie bylo stanovit expresi Hsp90 ve svalové biopsii a v krevní plazmě u pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (IZM) a u kontrol, a zhodnotit asociace s klinickými parametry IZM.

Metodika: Do studie bylo zařazeno celkem 277 pacientů s IZM - dermatomyozitida (DM, 104), polymyozitida (PM, 104), myozitida asociovaná s nádory (CAM, 42), imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM, 27) - a 100 zdravých kontrol. Koncentrace extracelulárního Hsp90 byla měřena pomocí ELISA. Imunohistochemicky bylo vyšetřeno 70 vzorků svalových biopsií (PM - 15, DM - 15, IMNM - 15, myodystrofie - 15, myasthenia gravis - 10).

Výsledky: Imunoexprese Hsp90 byla výraznější ve svalových biopsiích pacientů s IZM než u myodystrofií; u kontrol (myasthenia gravis) byl průkaz Hsp90 negativní. Zvýšená exprese Hsp90 byla detekována v perifascikulárních degenerujících vláknech, dále v buňkách zánětlivého infiltrátu (DM, PM), a v nekrotických a regenerujících vláknech u IMNM.

Koncentrace extracelulárního Hsp90 byly vyšší u pacientů s IZM oproti kontrolám, i mezi jednotlivými podskupinami IZM a kontrolami. Hladiny Hsp90 signifikantně korelovaly s klinickou aktivitou svalového onemocnění. Signifikantně vyšší extracelulární koncentrace Hsp90 byly nalezeny u pacientů se současným intersticiálním postižením plic, srdečním postižením a s dysfagií.

Závěr: Stanovování exprese Hsp90 by se mohlo stát vhodným biomarkerem aktivity onemocnění a svalového postižení u pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi.

Podpořeno grantem AZV-16-33542A.

Kombinovaný imunohistochemický marker CD56+p16+TTF1 je lepší ako INSM1 v diagnostike malobunkového karcinómu pľúc: návrh imunohistochemického algoritmu pre malé biopsie a cytológie

Švajdler M., Mezencev R., Šašková B., Ondič O., Mukenšnábl P., Michal M.

Bioptická laboratoř s.r.o.

Malobunkový karcinóm pľúc (small cell lung carcinoma, SCLC) je v biopsii alebo cytológii väčšinou diagnostikovaný na základe zhodnotenia bežných hematoxylín-eozínových preparátov. V problematických prípadoch (napr. pri extrémnom zhmŕdnení vzorky alebo ak je cytologického materiálu veľmi málo), je na potvrdenie diagnózy potrebné imunohistochemické vyšetrenie.

INSM1 (insulinoma-associated 1) bol nedávno popísaný ako vysoko senzitívny a špecifický neuroendokrinný marker, ktorý je podľa literatúry pozitívny v ~ 90%-100% nízko diferencovaných neuroendokrinných karcinómov pľúc. V našej predchádzajúcej práci sme definovali kombinovaný marker CD56+p16+TTF1, ktorý je schopný detekovať prakticky všetky prípady SCLC. Preto sme sa rozhodli porovnať diagnostickú užitočnosť týchto markerov v diagnostike SCLC na súbore 112 prípadov, pričom 9 prípadov malo párové bioptické a cytologické vyšetrenia.

Podľa očakávania, marker CD56+TTF1+p16 správne identifikoval 100% prípadov SCLC. Senzitivita tohoto markera bola signifikantne vyššia ako senzitivita INSM1. Dokonca, každý marker individuálne správne identifikoval viac prípadov SCLC ako INSM1 (CD56: 84%, TTF1: 89%, p16: 95%, INSM1: 81%), štatisticky významný rozdiel však bol iba pri porovnaní INSM1 a p16. Pri porovnaní expresie jednotlivých markerov v párových bioptických a cytologických vzorkách mal marker INSM1 najnižšiu mieru zhody ($\kappa=0.182$), naopak dokonalá zhoda bola pri porovnaní expresie CD56 a p16 ($\kappa=1$). TTF1 mal iba miernu zhodu ($\kappa=0.4$).

Podľa literatúry je INSM1 najšpecifickejším markerom SCLC, jeho senzitivita však nie je vyššia ako nami definovaný kompozitný marker CD56+TTF1+p16, alebo samotná expresia p16. Na základe výsledkov štúdie, s ohľadom na potrebu šetrenia tkaniva na prípadné genetické vyšetrenie, navrhujeme nasledujúci imunohistochemický algoritmus diagnostiky SCLC: vyšetriť expresiu INSM1 a v prípade negativity pridať postupne CD56, p16 a TTF1, v prípade, že je výsledok predchádzajúceho vyšetrenia negatívny. Tento algoritmus detekuje väčšinu, (ak nie všetky) prípady SCLC, pričom postupne vymieňa špecifickosť vyšetrenia za zvýšenú senzitivitu. V prípade výrazných artefaktov a nemožnosti hodnotenia mitóz pomôže pri odlišovaní karcinoidu a atypického karcinoidu od SCLC prídanie markera Ki-67 (MIB-1) a prídanie p40/p63 vylúči malobunkovú variantu skvamocelulárneho karcinómu.

EWSR1-SMAD3-rearanžovaný fibroblastický tumor: nová jednotka v čím dál spletitější skupině fibroblastických/myofibroblastických neoplazií

Michal M., Berry R.S., Rubin B.P., Kilpatrick S.E., Agaimy A., Kazakov D.V., Steiner P., Ptakova N., Martinek P., Hadravský L., Michalová K., Szep Z., Michal M.

Bioptická laboratoř s.r.o.

Před několika měsíci byly popsány 3 případy nového typu fibroblastického tumoru s EWSR1-SMAD3 genovou fúzí. Vzhledem k charakteristickým morfologickým vlastnostem tohoto nádoru se nám v plzeňském nádorovém registru podařilo v poměrně krátké době retrospektivně identifikovat další 4 případy. Po potvrzení charakteristické fúze genů EWSR1-SMAD3 byly tyto tumory publikovány. Nyní je tak v literatuře k dispozici celkem 7 případů, a ačkoliv pro definitivní stanovení přesných klinicko-patologických vlastností je potřeba vyčkat na statisticky významnější soubory pacientů, lze již nyní určit některé charakteristické znaky těchto lézí. Z klinického hlediska jde o drobné nádory v průměru nepřesahující velikost 2 cm, které zdaleka nejčastěji vznikají u žen v podkožních oblastech distálních částí končetin. Tumor vykazuje nejširší možné věkové rozpětí a postihuje jak kojence, tak osoby v sedmé dekádě života. Zatímco metastatické postižení nebylo popsáno a zdá se nepravděpodobné, lokální recidivy jsou velmi časté. Morfologicky se tumor skládá ze 2 komponent. První je tvořena blandními vřetenitými buňkami s protáhlými jádry, které na příčném řezu mají tvar kulatý. Tyto buňky rostou převážně v hypercelulárních, dobře organizovaných a navzájem se křížících svazcích. Druhá komponenta se skládá z výrazně hyalinizované, nízce buněčné tkáně. V některých případech vykazují obě komponenty zřetelné zonální rozložení s hyalinizovanými oblastmi v centru léze, jindy se obě komponenty nahodile mísí mezi sebou, bez zonálního uspořádání. Imunohistochemicky všechny popsané případy charakterizovala silná jaderná exprese protilátky ERG. Dva případy byly místy slabě až středně pozitivní s protilátkou SAT-B2. Diferenciální diagnóza je velmi široká a kromě dalších benigních/lokálně agresivních fibroblastických/myofibroblastických lézí zahrnuje například i monofazický synoviální sarkom či low-grade fibromyxoidní sarkom. Z výše uvedeného je však zřejmé, že EWSR1-SMAD3 rearanžovaný fibroblastický tumor představuje novou a zcela charakteristickou jednotku, kterou lze ve většině případů diagnostikovat již z obyčejného hematoxylin-eozinového preparátu, případně s pomocí imunohistochemie. Diagnosticky nejobtížnější případy lze pak definitivně vyřešit za pomoci molekulárně genetických metod.

Sekreční karcinom slinných žláz: využití genomového profilování v personalizaci onkologické léčby: analýza 49 případů sekvenováním nové generace (NGS)

Skálová A.^{1,2}, Santana T.³, Baněčková M.^{1,2}, Vaněček T.^{1,2}

Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta UK v Plzni¹

Bioptická laboratoř, Plzeň, s.r.o.²

Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry, University of São Paulo, São Paulo, Brasil³

Východisko: Sekreční karcinom (SC), původně popsán jako sekreční karcinom mamárního typu, je low-grade karcinom slinných žláz, charakterizovaný ve většině případů translokací t(12;15)(p13;q25) s genovou fúzí ETV6-NTRK3. Vyjimečně jsme se setkali s případy SC se zlomem v ETV6 genu, ale bez klasické translokace t(12;15)(p13;q25). U těchto případů SC byly nedávno popsány ETV6-RET a ETV6-MET fúzní transkripty.

Metodika: Z registru nádorů Šiklova ústavu patologie LFUK a Bioptické laboratoře v Plzni, čítajícího více než 6 000 nádorů slinných žláz, jsme vybrali 49 případů SC, které byly dále analyzovány metodou sekvenování nové generace (NGS) za použití Fusion Plex Solid Tumor kit (ArcherDX). Identifikované genetické fúze byly dále potvrzeny metodami fluorescenční in situ hybridizace (FISH) break apart sondami pro ETV6 a NTRK3 geny a metodou reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce (PCR) k průkazu translokace t(12;15) s ETV6-NTRK3 genovou fúzí.

Výsledky: Ze 49 případů, 37 (76%) se nacházelo v průušní slinné žláze, 7 (14%) v podčelistní žláze, 2 (4%) v malých slinných žlázách, 1 (2%) v nosní sliznici, 1 (2%) v kůži tváře a 1 (2%) ve štítné žláze. V souboru pacientů převažovali muži (27/55%). Věk v době diagnózy se pohyboval od 15 do 80 let (medián 49,9 let). V provedené molekulární analýze 49 případů SC, ve 38 případech (78%) byla potvrzena klasická ETV6-NTRK3 fúze, 9 případů (18%) bylo ETV6-NTRK3 negativních a 2krát (4%) byl nádor neanalyzovatelný. Z celkového počtu 9 ETV6-NTRK3 negativních SC, v 8 případech byla prokázána ETV6-RET fúze. V jediném případě SC, který byl současně negativní na ETV6-NTRK3 i ETV6-RET jsme pomocí NGS identifikovali nový fúzní gen VIM-RET. Novým nálezem je dále simultánní (duální) přítomnost ETV6-NTRK3 a MYB-SMR3B fúzních genů v jednom SC podčelistní žlázy s high grade transformací.

Závěry: Pomocí NGS byla objevena neobvyklá VIM-RET fúzní varianta u pacienta se SC průušní žlázy, potenciální cíl biologické léčby RET-inhibitory. Druhým novým nálezem je duální výskyt dvou odlišných ETV6-NTRK3 a MYB-SMR3B fúzí u agresivního SC. Rozšířené spektrum molekulárních aberací SC přináší nový pohled na onkogenezi, histopatologii a molekulární diagnostiku této nově popsané nádorové jednotky.

Hereditární nádorové syndromy GIT – přehled problematiky

Fabian P.

Masarykův onkologický ústav, Oddělení onkologické patologie

Některé dědičné nádorové syndromy se manifestují postižením gastrointestinálního traktu. Nejznámějšími příklady jsou familiární adenomová polypóza a Lynchův syndrom. Některé syndromy se projevují zvýšeným výskytem polypů trávicí trubice (adenomových či hamartomových) s různě vysokým rizikem malignizace (FAP včetně nově popsané varianty GAPPs, MUTYH polypóza, serrated polypóza, Peutz-Jeghersův syndrom, PTEN hamartomatózní syndrom) jiné jen rizikem invazivních karcinomů bez výskytu prekurzorových lézí (Lynchův syndrom, hereditární difúzní karcinom žaludku). Předmětem sdělení je stručný přehled uvedených jednotek nejen z hlediska histomorfologie, ale též z pohledu genetiky, molekulární biologie, extragastrointestinální manifestace, skríningu a profylaxe.

Diagnostika a typizace systémové amyloidózy pomocí vyšetření podkožního tuku

Flodr P.¹, Flodrová P.¹, Holub D.², Píka T.³, Džubák P.²

ÚKMP a LMP, LF UPOL a Fakultní nemocnice Olomouc¹

ÚMTM LF UPOL²

HOK Fakultní nemocnice Olomouc³

Úvod: Onemocnění amyloidózou vzniká na základě systémové či lokalizované depozice amyloidu v extracelulárním prostoru orgánů a tkání. Amyloidem nazýváme substanci tvořenou amyloidotvorným fibrilárním proteinem a dalšími doprovodnými složkami (serový amyloidový protein P, lipoproteiny, glykosaminoglykany, proteoglykany). Amyloidotvorný protein je tvořen nevětvicími se fibrilami beta skládaného listu v antiparalelním postavení, průměru přibližně 10nm, tvořící oligomery a polymery, které jsou relativně stabilní k degradaci. Přes strukturální similaritu je proteinový poklad amyloidu heterogenní a pro korektní diagnózu a terapii je nutné po detekci depozice amyloidu (CR s birefringencí a dichroizmem, SR) nezbytně provést jeho typizaci. Mezi rutinní typizační postupy patří imunohistochemie, imunofluorescence, popř. (imuno)elektronová mikroskopie. Experimentální metodou je kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LC/MS)

Materiál a metody: Byla vyšetřena kohorta pacientů (n=35) s vysokým stupněm suspicia systémové amyloidózy. Byla provedena necílená tenkojehlová biopsie podkožního tuku s tlakovou alterací, a následně histologické vyšetření speciálního barvení konžskou červení (CR) včetně polarizačního vyšetření. Identické vzorky byly spřaženy s proteomickou analýzou LC/MS.

Výsledky: Vyšetření podkožního tuku v naší zavedené metodě dosahovalo vysoké senzitivity i specifity již ve fázi detekční (CR) a z daného objemu bylo možné provést typizační proteomickou analýzu. Validitu vyšetření dále zvýšilo tandemové cílené bioptické vyšetření postiženého orgánu. Byl vytvořen metodologický postup v analýze biopsie podkožního tuku.

Závěr: Vyšetření podkožního tuku je praktickým a osvědčeným miniinvazivním přístupem v diagnostickém algoritmu systémové amyloidózy a její typizaci. Nicméně jak morfologické vyšetření, tak proteomická analýza vyžaduje zkušenost v klinickém provedení i v hodnocení nálezu. Benefit korektně provedeného vyšetření je pro pacienta jednoznačný. This work was supported by the Technology Agency of the Czech Republic (TE02000058); the Internal Grant of Palacky University (IGA_LF_2018_031, IGA_LF_2018_001); the Czech Ministry of Education, Youth and Sports (LO1304, LM2015091, LM2015064); Ministry of Health of the Czech Republic (16-31156A) and Cancer Research Czech Republic.

Solitární fibrózní tumor hlavy a krku: klinicko-patologická a genetická studie 20 případů

Baněčková M.^{1,2}, Martínek P.³, Skálová A.^{1,2}, Švajdler M.^{1,2}, Michal M.^{1,2}

Šiklův ústav patologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni¹

Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň²

Molekulární a genetická laboratoř, Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň³

Východisko: Solitární fibrózní tumor (SFT) je mezenchymální tumor asociovaný s fúzí genů *NAB2-STAT6*, popsáný a nejčastěji se vyskytující v pleurální lokalizaci. Extrapleurální lokalizace, zejména pak v oblasti hlavy a krku, jsou vzácné. Původně byly SFT v této oblasti označovány jako hemangiopericytomy, velkobuněčné angiofibromy (orbity) a orbitální fibrózní histiocytomy. SFT se vyznačuje značně variabilním způsobem růstu, čímž může způsobovat diagnostické rozpaky i zkušeným patologům.

Postup: V plzeňském registru nádorů bylo vyhledáno 20 případů SFT oblasti hlavy a krku. Všechny případy jsme vyšetřili za použití *STAT6* a *FLI1* imunohistochemických markerů a metodou sekvenování nové generace (NGS) k potvrzení přítomnosti *NAB2-STAT6* fúze a jejích variant.

Výsledky: Histomorfologicky vykazovaly 2 případy epiteloidní morfologii, 9 nádorů mělo alespoň fokálně myxoidní stroma a 2 případy vykazovaly infiltrativní způsob růstu. Jeden tumor byl klasifikován na základě morfologie jako maligní. Všechny nádory byly imunohistochemicky *STAT6*-pozitivní, v jednom případě byla nalezena pro SFT nezvyklá pozitivita *FLI1*. Ve všech tumorech byla potvrzena fúze genů *NAB2-STAT6*. Byly zjištěny 3 hlavní genetické fúze, a to *NAB2ex2-STAT6int1* (5/20, 25%), *NAB2ex6-STAT6ex16* (4/20, 20%), a *NAB2ex4-STAT6ex2* (3/20, 15%).

Závěr: Diferenciální diagnostika SFT v oblasti hlavy a krku je velmi pestrá. SFT způsobem růstu mimo jiné může napodobovat juvenilní angiofibrom, sklerosující epitheloidní fibrosarkom, epitheloidní hemangioendotelium, paragangliom, perineurinom, meningoteliální a fibrózní meningiom nebo glomus tumor. Mohou též napodobovat i některé metastatické malignity (např. endometriální stromální sarkom). Imunohistochemické a/nebo genetické vyšetření může být nápomocno ve správné diagnostice, na SFT je však nutno i v této lokalizaci myslet.

Kde se berou nádory

Šmardová J.

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Jak staré onemocnění jsou nádory? Trpěli i dávní lidé nádory nebo si za ně moderní člověk může sám? Odpovědi nabízejí historické prameny, paleopatologie i evoluční biologie.

Prediktivní a prognostické markery u karcinomu endometria

Weinberger V.

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Karcinom endometria představuje onemocnění s velmi dobrou prognózou. Pokud je diagnostikován ve stadiu FIGO I a nejsou přítomny známky vyššího rizika (endometrioidní typ grade 3, non-endometrioidní typ, hloubka invaze přes polovinu myometria), je chirurgický výkon považován za dostatečný. Pokud jsou vyjádřeny faktory vyššího rizika pro relaps onemocnění, je chirurgický výkon radikálnější (včetně lymfadenektomie) a následuje adjuvantní léčba (radioterapie a u vyšších stadií, resp. u non-endometrioidní histologie v kombinaci s chemoterapií). Nicméně takto definované parametry nejsou dostatečně přesné v predikci rizika relapsu onemocnění.

Přes iniciálně dobrou prognózu 15-20 % pacientek zrelabuje a jsou tedy „podléčeny“, naopak pacientky zařazené do vysokého rizika mohou být zatíženy nadměrně agresivní léčbou, pokud onemocnění vykazuje spíše příznivé biologické chování. Rozsah chirurgického výkonu se stanovuje na základě histologie ze separované abraze, která ale až v jedné třetině případů karcinomů s vysokým rizikem relapsu nekoreluje s definitivním nálezem z resekátu a operační léčba je v těchto případech neadekvátní.

Vzniká tedy naléhavá potřeba identifikace nových markerů, které by pomohly zpřesnit rozdělení pacientek do jednotlivých rizikových skupin a lépe tak individualizovat léčebné modalitě (chirurgii, radioterapii a systémovou léčbu). Podle dosud publikovaných prací patří mezi velmi slibné prognostické i prediktivní markery L1CAM, ER, PR, p53, nově DJ1 a nadále je v této indikaci zkoumán také marker HE4.

Cílem sdělení je podat komplexní přehled o těchto výše zmíněných markerech stran jejich klinického významu a provést audit našich vlastních výsledků, jejich významu z pohledu předoperačního rozdělení tumorů resp. pacientek do low- či high risk skupiny.

Prediktivní testování pro účely léčby PARP inhibitory u pacientek s ovariálním karcinomem

Dundr P.

Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Od 1.9.2018 je v ČR z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientek s relapsem high grade serózního karcinomu (HGSC) senzitivního na léčbu platinovými deriváty hrazen ve 2. linii PARP inhibitor (olaparib). Pro indikaci léčby je dle aktuálních úhradových mechanismů nezbytná přítomnost mutace genu BRCA1 či BRCA2. Poprvé se tak vedle somatické mutace stává prediktorem i přítomnost mutace germinální, což modifikuje algoritmus prediktivního testování. Vyšetření germinálních mutací genů BRCA1/2 by mělo dle současných doporučení ke genetickému testování v ČR být provedeno u všech pacientek s epitelovým karcinomem tuby, ovaria či primárně peritoneálním, a to diagnostikovaným v jakémkoliv věku. Onkolog by tedy měl mít k dispozici údaj o mutačním stavu (germinální mutace) BRCA1/2 již v počátku léčebného procesu. V případě, že pacientka byla testována na přítomnost germinální mutace genu BRCA1/2 s negativním výsledkem, je v indikovaných případech nutno provést testování z nádorové tkáně se zaměřením na somatické mutace BRCA1/2. Toto testování se provádí v některé z tzv. referenčních laboratoří na pracovišti patologie. S ohledem na vlastní proces homologní rekombinace (HR) a počet genů, které se tohoto procesu účastní, je dnes jasné, že testování genů BRCA1/2 pokrývá pouze část pacientek s defektem procesu HR. Jako „BRCAness“ bývá označován stav, u kterého se nepodaří prokázat mutaci genu BRCA1/2, přesto je však zřejmý defekt HR nejspíše související s mutací některého z dalších genů. Optimální by v tomto kontextu bylo nalezení společného jmenovatele, nejspíše v podobě testování funkčnosti procesu HR jakožto celku, v současné době však takový test nemáme k dispozici. Kromě toho se také ukazuje, že benefit z léčby PARP inhibitory mají i pacientky s HGSC, které nemají mutaci genů BRCA1/2 či jiných genů homologní rekombinace a prediktivní je tedy histologický typ nádoru. Byť i aktuálně je pro indikaci léčby nutná přítomnost mutace genu BRCA, uvedené zdůrazňuje význam přesného stanovení histologického typu nádoru - popsany benefit léčby se netýká např. pacientek s high grade endometroidním karcinomem, jehož odlišení od HGSC může být obtížné.

Přednáška vznikla za podpory AstraZeneca.

Změny ve vyšetřovacích postupech nemalobuněčných plicních karcinomů: Never-ending story - verze 2018

Matěj R., Hornychová H., Tichá I., Ryška A., Dundr P.

Thomayerova nemocnice

Počátkem letošního roku vstoupila v platnost 8. revize TNM klasifikace maligních nádorů, jejíž česká mutace již byla knižně vydána a vstoupí v platnost 1.1. 2019. Zároveň došlo ke změnám v guidelines vyšetřování prediktivních markerů plicních karcinomů v souvislosti s pokrokem nových poznatků o molekulární patologii těchto nádorů, zejména s prudkým nárůstem možností imunoterapie a naléhavou potřebou testování markeru PD-L1. Počátkem roku vyšla nová verze vyšetřovacích postupů College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, a Association for Molecular Pathology a v červnu zároveň došlo k úpravě pravidel pro prediktivní testování solidních nádorů na společném jednání zástupců Všeobecné zdravotní pojišťovny a České onkologické společnosti ČLS JEP. Účelem sdělení je shrnout nejdůležitější změny ve vyšetřovacích postupech nemalobuněčných plicních karcinomů s praktickými důsledky pro vyšetřující patology. Změny budou podkladem přepracované a inovované verze Doporučeného postupu pro histologické vyšetření karcinomu plic Společnosti českých patologů ČLS JEP, který bude publikován do konce letošního roku.

Přednáška vznikla za podpory AstraZeneca

NSCLC: Možnosti prediktivního testování imunoterapie

Dundr P.

Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Predikování odpovědi na imunoterapii je v souvislosti s výrazným rozvojem této léčebné modalitě vysoce aktuální téma. V současné době se jako prediktivní test u některých diagnóz využívá hodnocení exprese PD-L1 a testování mikrosatelitové instability. Cílem sdělení je podat přehled aktuální situace v České republice týkající se zejména testování exprese PD-L1 obecně i se zaměřením na nemalobuněčné karcinomy plic. Zmíněna bude problematika jednotlivých protilátek proti PD-L1, používaných platforem, inter- a intrapersonální variability a další problematické aspekty testování. Druhá část sdělení je věnována problematice dalších markerů imunoterapie, ať už stávajících (mikrosatelitová instabilita), nebo potenciálních (mutační load, tumor infiltrující lymfocyty a další).

Príčiny úmrtí v detskom veku mimo zdravotníckych zariadení

Šidlo J.^{1,2}, Šikuta J.^{1,2}, Šidlová H.^{3,4}, Mikuláš L.^{1,2}, Očko P.^{1,2}

Ústav súdneho lekárstva Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave,
Bratislava, Slovenská republika¹

Súdnolekárske pracovisko Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou,
Bratislava, Slovenská republika²

Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave,
Bratislava, Slovenská republika³

Cytopathos spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika⁴

Úvod: Štúdií zaoberajúcich sa rozborom príčin náhlych, neočakávaných a násilných úmrtí v detskom veku nie je veľký počet. Tieto analýzy sú veľmi potrebné, nakoľko tieto úmrtia môžu byť v určitom percente preventabilné. Cieľom práce bola analýza prípadov úmrtí v detskom veku mimo zdravotníckych zariadení pitvaných na bratislavských súdnolekárskech pracoviskách.

Pacienti a metódy: Bola vykonaná retrospektívna analýza pitevných protokolov prípadov úmrtí v detskom veku t. j. od 0 do 14 rokov Ústavu súdneho lekárstva Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Súdnolekárskeho pracoviska Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou v Bratislave za obdobie 19 rokov (1999 – 2017).

Výsledky: V sledovanom období bolo zistených 230 úmrtí v detskom veku z celkového počtu 17 828 pitvaných prípadov, čo predstavuje 1,3 %. Prevládali deti mužského pohlavia (65 %). Násilné úmrtia boli zistené v 71 %. Najčastejšou príčinou smrti boli poranenia spôsobené tupým predmetom (40 %), nasledovali úmrtia z chorobných príčin (29 %), asfyxia (18 %), účinok vysokej teploty, intoxikácie, pôsobenie elektrického prúdu atď. Pri chorobných príčinách išlo o syndróm náhleho úmrtia dojčiat v 10 %, vrodené chyby v 5,5 %, zápal a náhle úmrtia rovnako po 5 % prípadov, atď. Vonkajšou príčinou smrti boli najčastejšie dopravné nehody v 31 %, utopenie v 11 % a napadnutia v 6,5 % prípadov. Z celkového počtu zodpovedalo všeobecnej definícii syndrómu týrania a zanedbávania dieťaťa 11 prípadov t. j. 5 %.

Diskusia/záver: Výsledky analýzy ukázali, že Bratislavský a Trnavský kraj patria medzi regióny s pomerne nízkym výskytom násilných ako aj náhlych úmrtí v detskom veku. Bolo zistených 54 prípadov úmrtí v predškolskom veku (23 %), ktorým by bolo možné predísť lepšou starostlivosťou a väčšou zodpovednosťou predovšetkým rodičov ale aj iných osôb, ktoré sú zodpovedné za opateru a dozor nad deťmi. Zistený počet prípadov syndrómu náhleho úmrtia dojčiat je výrazne nižší v porovnaní s inými regiónmi Slovenska.

Hemangiomy pupečníku (HP) a viscerální hemangiomatóza (VH) - příčina hydropsu a nitroděložní odúmrti plodu. Prenatální USG a pitevni nálezy - kazuistika

Hadravská Š.^{1,2}, Dubová M.^{1,2}, Ismailová H.³, Mukenšnabl P.^{1,2}, Daum O.^{1,2}, Lošan P.⁴

Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň¹

Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň²

Gynekologická ambulance, Poliklinika Agel, Plzeň³

Genetika – Plzeň⁴

Úvod: HP je vzácná cévní malformace neznámé etiologie vycházející z žíly, artérií nebo vitelinních cév pupečníku. Zřídka bývají kombinované s dalšími hemangiomy nebo jinými vývojovými vadami plodu. Komplikací HP může být trvalá nebo intermitentní komprese cév pupečníku se změnami krevního průtoku, ruptura cév s krvácením, trombózy a torze pupečníku vedoucí k hydropsu, růstové retardaci a nitroděložnímu odumření plodu.

Popis případu: Prezентujeme případ zdravé 34leté ženy - G4, P1. Těhotenství probíhalo zdárně do 22. týdne gravidity, kdy byl USG vyšetřením zjištěn polyhydramnion, hydrops plodu s ascitem a hydrothoraxem. Provedená aminocentéza prokázala normální karyotyp 46XY. Byly vyloučeny všechny kongenitální infekce, Rh protilátky byly negativní. Dále byla provedena expertní USG a MRI vyšetření se závěrem: Hydrops plodu neznámé etiologie (genetického původu?), při MRI vyšetření byl popsán průměr pupečníku 3,8cm bez dalších údajů. Při všech USG vyšetřeních byly průtoky krve v pupečnickových cévách a srdeční akce plodu v normě. Ve 28. týdnu gravidity bylo USG vyšetřením zjištěno odumření plodu a byl indukován vaginální porod.

Metody: Při pitvě mírně autolyzovaného hydropického plodu s ascitem a s hydrothoraxem s hypoplazií plic byly nalezeny v pupečníku dva HP, jeden při úponu k plodu prům. 3cm s edémem Whartonova rosolu, druhý HP prům. 1cm byl situován intrachoriálně. Trombózy a jiné patologické změny v dalších částech pupečníku a v placentě nebyly nalezeny. Histologicky byly HP tvořeny hojnými neopouzdřenými agregáty tenkostěnných cév různého kalibru, které obklopovaly zejména žílu a jednu artérii. Dále byly nalezeny VH v oblasti colon transversum a v měkkých tkáních krku v okolí štítné žlázy. Jiné vývojové vady nebyly přítomny. Příčinou nitroděložní odúmrti plodu se jeví být komplikace HP, zřejmě náhlá komprese pupečnickových cév HP nebo torze pupečníku. Teprve po pitvě jsme získali obrazovou dokumentaci z rutinního USG vyšetření, na kterých je mimo hydropsu plodu patrná hyperechogenní tkáňová masa v místě HP při úponu k plodu a dilatovaná střevní klička se zesílenou stěnou, odpovídající VH colon transversum.

Závěr: HP jsou léze vzácné a při USG vyšetření může být tkáňová masa v pupečníku vizualizovaná, ale obtížně interpretovatelná. Diferenciální diagnóza zahrnuje teratom pupečníku, omfalokélu, pupečnickovou cystu, hematom nebo aneurysma pupečnickové cévy. Často jsou HP diagnostikovány až histologickým vyšetřením.

Gangréna čreva pri pseudomonádovej infekcii u 17-mesačného dieťaťa

Šidlo J.^{1,2}, Kuruc R.², Babál P.³, Šidlová H.^{4,5}, Plank L.⁶

Ústav súdneho lekárstva Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave,
Bratislava, Slovenská republika¹

Súdnolekárske pracovisko Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou,
Bratislava, Slovenská republika²

Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitnej
nemocnice Bratislava, Bratislava, Slovenská republika³

Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave,
Bratislava, Slovenská republika⁴

Cytopathos spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika⁵

Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
a Univerzitnej nemocnice Martin, Martin, Slovenská republika⁶

Úvod: *Pseudomonas aeruginosa*, oportunný ľudský patogén, je ubikvitárna Gram-negatívna baktéria. Jej adaptabilita a vysoká vnútorná rezistencia na antibiotiká jej umožňuje prežívať aj v náročných prírodných a nemocničných podmienkach. U zdravých detí len zriedka vyvoláva sepsu, ktorá má vysokú mortalitu.

Ciel: Cieľom práce je demonštrácia prípadu 17-mesačného dieťaťa mužského pohlavia bez významného predchorobia, u ktorého sa počas štvordňovej hospitalizácie v zdravotníckom zariadení rozvinula perakútna pseudomonádová sepsa s fatálnymi následkami.

Metódy: Bola vykonaná pitva s kompletným makroskopickým vyšetrením, fotodokumentáciou a širokým spektrom doplňujúcich laboratórnych vyšetrení. Boli spracované všetky dostupné údaje z anamnézy a zdravotnej dokumentácie.

Výsledky: Pri pitve bol zistený masívny edém mozgu, edém a venostáza v pľúcach, ekchymózy pod seróznymi blanami, presiaknutie mäkkých tkanív, výpotok v pohrudnicových a brušnej dutine, zväčšenie pečene, sleziny, žlčníka a ložiská gangrény v stene terminálneho ilea, slepého a hrubého čreva a apendixu, ťažký stupeň redukcie B-zóny lymfoidných štruktúr tkaniva v lymfatických uzlinách a v kostnej dreni známky masívnej reaktívnej myeloproliferácie s prevahou aktivácie granulopoézy s masívnym posunom doľava. Kultivačným vyšetrením bola zistená prítomnosť *Pseudomonas aeruginosa* masívne v steroch z telových dutín a viacerých orgánov. Toxikologické vyšetrenie bolo negatívne v zmysle prítomnosti cudzorodých látok iných ako podané liečivá.

Záver: Bezprostrednou príčinou smrti bol septický šok pri pravdepodobne inaparentnej a bližšie nešpecifikovanej poruche imunitného systému dieťaťa. Výsledky vyšetrení potvrdili komunitný pôvod infekcie. Podľa literárnych údajov pseudomonádová bakteriémia a sepsa je u hospitalizovaných detí zriedkavá, pričom jej mortalita je vysoká. Vyskytuje sa hlavne u detí s predispozíciou ale v jednej tretine prípadov aj u zdravých detí.

Novinky ve WHO klasifikaci nádorů CNS dětského věku

Zámečník J.

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole

Revidovaná WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému z roku 2016 obsahuje výrazné koncepční změny v porovnání s klasifikací z roku 2007. Ve skupině gliomů je pro dětský věk výraznou změnou definice jednotky difúzního středočárového gliomu s mutací H3 K27M, který je bez ohledu na morfolonii vždy grade IV s velmi nepříznivou prognózou. Nově je v definici pilocytárního astrocytomy (grade I) charakterizováno molekulární pozadí nádoru, a to přítomnost mutací genů kódující proteiny dráhy MAPK

Podobně jako ve skupině gliomů došlo v posledních letech k výraznému posunu v poznání molekulárního pozadí nádorové biologie také v kategorii embryonálních nádorů CNS.

Meduloblastomy jsou nově klasifikovány nejen podle svých histopatologických charakteristik, ale také podle svých molekulárních znaků. Vícečetné studie transkriptomu, microRNA a methylomu meduloblastomů ve shodě prokázaly, že meduloblastomy lze rozdělit do několika molekulárních podskupin a že tyto podskupiny představují nejen rozdílné jednotky, co se týče jejich molekulárního pozadí, ale i jednotky s výrazně rozdílným biologickým chování a tedy i prognózou. Tzv. integrovaná diagnóza meduloblastomu by nově měla obsahovat zařazení nádoru do obou klasifikací.

Novinkou v revidované klasifikaci je rozšíření molekulární definice atypického teratoidního/rhabdoidního nádor (AT/RT) - kromě inaktivace genu SMARCB1 (INI1) může být v pozadí rozvoje AT/RT i mutace genu SMARCA4 (BRG1).

Nejvýraznější změnou mezi ostatními embryonálními nádory CNS je zrušení jednotky primitivní neuroektodermální nádor (PNET) CNS a zavedení nové jednotky embryonální nádor s mnohovrstevnatými rozetami (ETMR), s alterací C19MC.

Role patologa v diagnostice a výzkumu neuronálních ceroidlipofuscinóz

Hůlková H., Dvořáková L., Vlášková H., Poupětová H., Jahnová H., Jedličková I., Stránecký V., Kmoč S.

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

Úvod: Neuronální ceroidlipofuscinózy (NCL) představují skupinu dědičných neurodegenerativních onemocnění postihujících zejména děti, ale i dospělé pacienti. Společným znakem je lysosomální střádání hydrofobního autofluorescentního proteinového materiálu a soubor charakteristických klinických příznaků. Jde o geneticky heterogenní onemocnění s minimálně 12 známými kauzálními geny, v nichž bylo identifikováno více než 430 mutací. Tyto geny kódují enzymatické i neenzymatické proteiny různé funkce a lokalizace v buňce, nicméně pro většinu NCL není funkce kauzálního genu dosud plně definována. Zůstává podskupina pacientů, u nichž molekulárně genetická podstata onemocnění nebyla objasněna.

Cíl: 1. Podat přehledné sdělení o klinických příznacích, buněčných a tkáňových změnách, molekulární podstatě a doporučeném diagnostickém postupu u NCL. 2. Definovat současnou roli patologa v diagnostice těchto lysosomálních střadacích onemocnění. 3. Prezentovat náš přínos k objasnění některých nových forem NCL, zejména jedné z adultních variant způsobené mutacemi v DNAJC5 genu.

Metodika: Světelná mikroskopie, histochemie, imunohistochemie, elektronová mikroskopie. Korelace s výsledky molekulárně genetických metod.

Výsledky: Při klinické suspekci na neuronální ceroidlipofuscinózu je u většiny forem indikováno elektronově mikroskopické vyšetření kožní biopsie. Ultrastrukturální obraz NCL je charakteristický, založený na rozpoznání intralysosomální depozice ceroidu v buňkách. Elektronově mikroskopické vyšetření umožňuje potvrdit diagnózu onemocnění ze skupiny NCL a dále do určité míry diferencovat mezi jejich jednotlivými genetickými formami, což dovoluje cílenější nasměrování dalších diagnostických postupů. Definitivní diagnóza NCL má být standardně stanovena na molekulárně genetické úrovni. Při identifikaci nových genů u NCL jsou využívány metody masivního paralelního sekvenování. Tyto studie vyžadují precizní definování případů na úrovni klinické symptomatologie, biochemických nálezů a morfologických změn v tkáních.

Závěr: Morfologické vyšetření, zejména ultrastrukturální, hraje stále podstatnou roli v diagnostice NCL, jejímž definitivním krokem je identifikace mutace v některém z kauzálních genů. Patolog rovněž může významně přispět k objasnění nových forem těchto onemocnění.

Význam pitvy u intrauterinního úmrtí plodu

Planičková L.

Ústav patologie 1. LF UK v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Přehledová přednáška zabývající se pitevní diagnostikou u intrauterinních úmrtí plodu a jiných patologických stavů fetální diagnostiky.

Vzácné vrozené vývojové vady plic

Ježová M.

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Vrozené vývojové vady plic mohou stát za neočekávaným úmrtím novorozence po porodu. Budou prezentovány vzácné difuzní vývojové poruchy plicního parenchymu a plicního cévního řečiště, jmenovitě acinární dysgeneze, kongenitální alveolární dysplázie a alveolární kapilární dysplázie s vychýlením plicních žil. Důraz bude položen na makroskopický a histologický (nekroptický) obraz. Budou uvedeny i základní klinické charakteristiky, zčásti formou krátkých kazuistik z praxe.

Při acinární dysgenezi je maturace plic zastavena v pseudoglandulárním stádiu, plíce bývají hypoplastické a novorozenci umírají v prvních hodinách po porodu. Základním znakem kongenitální alveolární dysplázie je zabrždění vývoje plic v sakulárním stádiu. K alveolární kapilární dysplázii se ve většině případů přidává i aberantní průběh plicních žil. Projevuje se plicní hypertenzí, která nereaguje na žádnou známou terapii. Většina dětí má i další vývojové vady. Objevuje se nejčastěji ve formě sporadické, v 10% je výskyt familiární. Bude uveden případ rodiny, v níž bylo alveolární kapilární dysplázií s vychýlením plicních žil postiženo pět potomků, cesta ke správné diagnóze však trvala neuvěřitelných 11 let.

Bronchiolitis obliterans jako komplikace biologické protinádorové terapie

Múčková K.

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno

Imunoterapia je rýchle sa rozvíjajúcou modalitou onkologickej liečby. Vzhľadom k narastajúcemu počtu pacientov liečených checkpoint inhibítormi (antiPD-1,anti PD-L) sa budeme stretávať čoraz častejšie s imunologicky podmienenými nežiaducimi účinkami tejto terapie a to aj napriek nízkej incidencii. Plúcna toxicita patrí medzi jeden z najbežnejších závažných nežiaducich účinkov tejto terapie a jej diagnostika vyžaduje multiodborovú spoluprácu. Najčastejšou formou je akútna intersticiálna pneumónia , v tomto konkrétnej prípade sa jedná o bronchiolitis obliterans kde k diagnóze prispel aj patológ.



centrifugy, ultracentrifugy

termostaty / CO₂ inkubátory

anaerobní a hypoxické boxy

chladicí, mrazicí a kryo boxy

systémy pro monitoring teploty

koncentrátory vzorků, lyofilizátory

sterilizátory, autoklávy, myčky

pipety a laboratorní plast

další drobné laboratorní přístroje

biohazardy a laminární boxy

bezodtahové digestoře

dekontaminační systémy

gel - imaging analýza

elektroforézy a zdroje

mikrodestičkové readery

purifikátory DNA/RNA - KingFisher

příprava ultračisté vody

zařízení pro chov laboratorních zvířat

Dodáním přístroje naše péče nekončí ...



autorizovaný servis
validace - IQ/OQ/PQ
akreditovaná kalibrační laboratoř
TRIGON PLUS
kalibrace měřících řetězců
a indikačních teploměrů



poradenství / projektová řešení
metrologické a preventivní služby
akreditovaná zkušební laboratoř
TRIGON PLUS
měření zařízení s řízenou čistotou vzduchu

SBORNÍK ABSTRAKT – POSTEROVÁ SEKCE

**25. SJEZD ČESKÝCH
A SLOVENSKÝCH PATOLOGŮ**

**23. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI
HISTOLOGICKÝCH LABORANTŮ**

Obsah:

SURVIVIN: A NOVEL TUMOR BIOMARKER?	76
Ruptura ouška levé síně srdeční po katetrizačním uzávěru okluderem jako velmi vzácná příčina tamponády srdeční.....	77
Chronická myeloidní leukémie, BCR-ABL1 pozitivní, imponující jako primární myelofibróza	78
Plicní kapilární hemangiomatóza - velmi vzácná příčina plicní hypertenze.....	79
Sebaceózní carcinoma in situ (SCIS) extraokulární kůže: kazuistika	80
Imunohistochemická studie hluboké infiltrující endometriózy postihující lymfatické uzliny včetně popisu atypické endometriózy.....	81
Hodnocení tkáňové reakce v okolí metalických šroubů potažených diamantovou nanovrstvou implantovaných do kosti králíka	82
Hodnocení tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) u melanomu	83
Imunohistochemická exprese tetraspaninu CD9 u „triple“ negativních karcinomů mammy a jeho potenciální význam	84
Metastáza lobulárního karcinomu prsu do žaludku u pacientky s Li-Fraumeni syndromem	85
Schistozomóza - Schistosoma haematobium močového měchýře.....	86

SURVIVIN: A NOVEL TUMOR BIOMARKER?

Adamkov M.¹, Výbohová D.², Drahošová S.³

*Comenius University Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine Martin,
Department of Histology and Embryology, Martin, Slovakia¹*

*Comenius University Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine Martin,
Department of Anatomy, Martin, Slovakia²*

Hermes LabSystems, s.r.o., Bratislava, Slovakia³

Introduction: The antiapoptotic protein survivin is expressed in embryonal and fetal tissues, as well as in malignant tumors. On the other hand, it is rarely detected in normal adult differentiated tissues. It may be localized both in nucleus and in cytoplasm. Conflicting results were reported on significance of protein in question subcellular compartmentalization.

Material and methods: Immunohistochemically, we assessed subcellular localization of survivin in more than 3000 cases (embryological tissues, normal skin, basocellular carcinoma, squamous cell carcinoma, nevi, dysplastic nevi, malignant melanoma, normal breast tissue, fibroadenomas and carcinomas of the breast, colon mucosa, low grade and high grade dysplasia colon adenomas and colon carcinoma, etc.).

Results: As a whole, we found very similar results in our studies, e.g. in 131 cases of breast lesions, cytoplasmic positivity was detected in all positive cases of normal breast tissue (4/13; 30.7%), in 19/38 fibroadenomas (50.0%) and in 12/80 carcinomas (15.0%). The combined nuclear as well as cytoplasmic expression was demonstrated in 9/38 fibroadenomas (23.7%) and in 45/80 carcinomas (56.3%). Solely nuclear staining was observed in 10/80 carcinomas (12.5%). Statistically, there were significant differences between normal breast tissue, fibroadenomas and carcinomas ($p < 0.001$).

Discussion: We detected gradually increasing survivin expression, starting from normal breast tissue through benign tumors to its overexpression in carcinomas. Nuclear and combined immunoreaction dominated in carcinoma cases.

Conclusions: It is known, an ideal tumor marker should be absent in normal tissues and benign tumors, but should be expressed in their malignant counterparts. Based on our results, nuclear and combined immunoreactivity pattern of survivin may be considered as a novel immunohistochemical biomarker. Furthermore, it is involved in cancer formation and progression.

Key words: survivin, immunohistochemistry, tumor biomarker

Corresponding author: adamkov@jfmed.uniba.sk (Marian Adamkov)

Ruptura ouška levé síně srdeční po katetrizačním uzávěru okluderem jako velmi vzácná příčina tamponády srdeční

Bartůňková M., Lenz J.

Nemocnice Znojmo, p.o., Patologicko - anatomické oddělení

Prezentujeme případ 86-leté pacientky s chronickou fibrilací síní, po katetrizačním uzávěru ouška levé síně srdeční okluderem, která zemřela v důsledku tamponády srdeční způsobené rupturou ouška.

Fibrilace síní se vyskytuje u 3-5 % populace starší 65 let. Ouško levé srdeční síně je při fibrilaci síní nejčastějším místem tvorby trombů v srdečních dutinách. Eliminace ouška je možností léčby u některých pacientů s vysokým rizikem tromboembolické komplikace s krvácením při přiměřené antikoagulační léčbě. Existují různé způsoby eliminace ouška. Chirurgická eliminace se provádí pomocí staplerové techniky, excize, ligace nebo sutury. Existují i méně invazivní thorakoskopické techniky. Poslední možností je katetrizační uzávěr ouška instrumentáři po průchodu přes mezisíňové septum. První zkušenosti s touto metodou uzávěru ouška levé síně srdeční byly publikovány těsně po roce 2000. Srdeční tamponáda je závažnou, ale vzácnou komplikací výkonu udávanou u přibližně 1-3 % případů.

Chronická myeloidní leukémie, BCR-ABL1 pozitivní, imponující jako primární myelofibróza

Galko J.

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Chronická myeloidní leukémie, BCR-ABL1 pozitivní, a primární myelofibróza patří do skupiny myeloproliferativních neoplázií. Odlišení těchto dvou jednotek v trepanobiopsii obvykle nečiní problém. Presentujeme neobvyklý případ chronické myeloidní leukémie imponující jako vyvinutá primární myelofibróza.

Plicní kapilární hemangiomatóza - velmi vzácná příčina plicní hypertenze

Havran J., Lenz J., Kavka M.

Nemocnice Znojmo, p.o.

Plicní kapilární hemangiomatóza je vzácná příčina plicní hypertenze a hemoptýzy. Jedná se o benigní, lokálně agresivní vaskulární neoplázii s pomalým klinickým průběhem. Klinický obraz bývá nespecifický a zahrnuje pomalu progredující dušnost, kašel, bolesti na hrudi a únavu. V histologickém vyšetření je charakteristická extenzivní vaskulární proliferace v alveolárních septech. Cévy bývají tenkostěnné, kalibru kapilár, s cytologicky blandními endoteliemi, bez patrné mitotické aktivity; diagnostická jsou septa s aberantními kapilárami uspořádanými ve dvou či více vrstvách.

Prezentujeme případ 72-leté ženy s oboustranným infiltrativním plicním procesem makroskopicky charakterizovaným tmavě červenými uzly, dále s dušností a opakovanou hemoptýzou. Při probatorní biopsii z thorakoskopie byl plicní proces mikroskopicky hodnocen jako multicentrická angiomatózní hyperplazie. Pacientka v terminálním stádiu umírá pod obrazem respiračního selhání s klinickými známkami oboustranné bronchopneumonie. Při pitvě byl zjištěn rozsáhlý multifokální plicní proces, oboustranná bronchopneumonie, levostranná fibrinózní pleuritida s hemoragickým výpotkem a dekompenzované cor pulmonale. Histologicky jsme v nekropsích zastihli anastomozující vaskulární prostory kapilárního typu s buňkami imunohistochemicky CD34 pozitivními a D2-40 negativními, bez atypii či mitotické aktivity, dále byly zjištěny rozsáhlé pulmorágie s hojnými siderofágy. Obraz byl kompatibilní s diagnózou plicní kapilární hemangiomatózy.

Sebaceózní carcinoma in situ (SCIS) extraokulární kůže: kazuistika

Hrudka J., Bezvodová A., Arenbergerová M., Sticová E.

Ústav patologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK

Sebaceózní carcinoma in situ (SCIS) je vzácným kožním nádorem, který se nejčastěji vyskytuje v oblasti očního víčka a obličeje. Ačkoliv existuje hojná literatura o invazivních sebaceózních karcinomech a o benigních sebaceózních nádorech, o SCIS lze najít jen poměrně málo publikací. Tato kazuistika popisuje případ 78leté ženy s SCIS v oblasti tváře, který se klinicky manifestoval jako erytematózní kožní afekce. Histologické vyšetření kožní biopsie odhalilo intraepidermální a intraadnexální pagetoidně se šířící populaci atypických buněk s jemně vakuolizovanou pěnitou cytoplazmou, které vykazovaly imunohistochemickou pozitivitu CK7, EMA a adipofilinu, zatímco vysokomolekulární cytokeratiny a barvení PAS metodou byly negativní.

Imunohistochemická studie hluboké infiltrující endometriózy postihující lymfatické uzliny včetně popisu atypické endometriózy

Lenz J.

Nemocnice Znojmo, p.o., Patologicko - anatomické oddělení

Úvod: Endometrióza představuje časté benigní gynekologické onemocnění, které sdílí mnoho podobností s maligními chorobami, jako je metastatické postižení lymfatických uzlin a vzdálených orgánů.

Cíle: Naše studie zjišťovala imunohistochemické charakteristiky hluboké infiltrující endometriózy postihující lymfatické uzliny. Součástí práce byl také popis 2 koincidentálně diagnostikovaných případů atypické endometriózy ovaria.

Materiály a metody: Do naší studie bylo zařazeno celkem 20 případů hluboké infiltrující endometriózy. Na základě histopatologického vyšetření resekovaných vzorků jsme studovaný soubor rozdělili do dvou skupin. První skupinu tvořily pacientky s postiženými lymfatickými uzlinami (n = 7), do druhé skupiny byly zahrnuty případy bez postižení lymfatických uzlin (n = 13). Jako kontrolní skupina sloužily eutopická endometria pacientek bez endometriózy (n = 5). Zjišťovali jsme imunohistochemickou expresi celkem 7 markerů – estrogenových a progesteronových receptorů (ER, PR), p53 (tumor supresorový gen), p63 (člen rodiny nádorového supresoru p53), CD68 (histiocytární marker), CA125 a Ki-67 (proliferační index).

Výsledky: Nebyly zjištěny rozdíly v expresi ER, PR, CA 125, p53, p63 a CD68 mezi kontrolní skupinou a hlubokou infiltrující endometriózou (s nebo bez postižení lymfatických uzlin). Proliferační index Ki-67 byl nízký v kontrolní skupině (méně než 5 %), vyšších hodnot dosahoval u hluboké infiltrující endometriózy (průměrně 20 %), bez rozdílu mezi případy s nebo bez postižení lymfatických uzlin. U případů atypické endometriózy byla zjištěna signifikantně nižší exprese estrogenových receptorů (60 % pro atypickou endometriózu vs. 95 % pro všechny skupiny) a absence exprese progesteronových receptorů (0 % pro atypickou endometriózu vs. 95 % pro všechny skupiny). Pouze u případů atypické endometriózy byla zjištěna silná nukleární exprese p53, počet pozitivních žlázových buněk však nepřekročil 5 % (ve srovnání se slabou nukleární expresí u méně než 3 % žlázových buněk v kontrolní skupině a hluboké infiltrující endometrióze). Nebyly zjištěny rozdíly v proliferační aktivitě (Ki-67) mezi atypickou endometriózou a hlubokou infiltrující endometriózou.

Závěr: Výsledky naší práce potvrzují, že postižení lymfatických uzlin hlubokou infiltrující endometriózou nepředstavuje morfologicky významný nález. Ze studie však vyplývá, že imunohistochemie by mohla sloužit jako pomocný nástroj při diagnostice atypické endometriózy, která je známá pro svůj neoplastický potenciál.

Hodnocení tkáňové reakce v okolí metalických šroubů potažených diamantovou nanovrstvou implantovaných do kosti králíka

Mandys V., Potocký Š., Ižák T., Dragounová K., Kromka A., Rezek B., Litvinec A., Kopová I., Naňka O., Bartoš M., Sedmera D.

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Reakce kostní tkáně v okolí kovových implantátů může být ovlivněna strukturálními, mechanickými nebo chemickými vlastnostmi povrchu implantátu. Cílem naší práce bylo získat detailnější informaci o charakteru tkáňové reakce v okolí titanových kortikálních samořezných šroubů potažených diamantovou nanovrstvou na povrchu a šroubů bez diamantové nanovrstvy po dvanáctitýdenní implantaci do stehenní kosti králíka. Diamantová nanovrstva v tloušťce 500 nm byla připravena plazmovým povlakováním a ošetřena radiofrekvenčním kyslíkovým plazmatem pro vytvoření hydrofilního povrchu (kontaktní úhel < 10°). Tkáňová reakce na implantát byla hodnocena pomocí mikro CT a optické mikroskopie. V těsném okolí implantovaných šroubů, jak s, tak bez diamantové nanovrstvy, jsme pozorovali tvorbu nepravidelného lemu lamelární kostní tkáně v rozsahu 270 - 700 μm, nejširšího u hlavičky šroubu. V oblasti hrotu naléhal na šroub úzký proužek kolagenního vaziva, místy s patrnou iniciální osifikací (25-150μm). Jak morfologický charakter, tak rozsah tkáňové reakce byly srovnatelné u obou typů hodnocených šroubů. Naše výsledky přispívají k poznání postupu osteointegrace implantovaných šroubů a prokazují možnost použití šroubů potažených diamantovou nanovrstvou pro případy alergické reakce na titan.

Práce byla podpořena grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR „Bioaktivní nanostrukturované povrchy pro histokompatibilní implantáty“ s reg. č. 15-32497A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Hodnocení tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) u melanomu

Němejcová K., Tichá I., Bárta M., Kodet O., Dundr P.

Ústav patologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Hodnocení zánětlivé celulózy (tumor infiltrujících lymfocytů – TIL) by u melanomu mělo být standardní součástí bioptického vyšetření. Ukazuje se, že tento parametr má prognostický význam a stále častěji se diskutuje i jeho potenciálně prediktivní význam. Problémem využití hodnocení TIL v rutinní praxi však naráží na nejednotnost v metodice hodnocení i výsledků předchozích studií. Nejčastěji se používá způsob hodnocení podle Clarka, který však není optimální a je snaha o nalezení alternativního systému. Cílem studie bylo porovnat 5 různých metod hodnocení TIL s ohledem na jejich prognostický význam.

U 216 případů primárního kožního melanomu, sestávajících ze 42 vzorků pT1, 61 vzorků pT2, 69 vzorků pT3 a 44 vzorků pT4, bylo provedeno stanovení TIL za využití 5 různých skórovacích metod: i) hodnocení dle Clarka; ii) hodnocení podle „Melanoma Institute Australia“; iii) hodnocení použité ve studii Saldanha et al. ; iv) hodnocení použité ve studii TCGA a modifikované dle Park et al. ; v) metodika recentně navržená „International Immuno-Oncology Biomarker Working Group“ pro hodnocení TIL ve všech solidních nádorech. Analýza přežití byla testována pro parametry: přežití bez známek nemoci (DFS), přežití bez lokální recidivy (LFS) a přežití bez výskytu vzdálených metastáz (MFS).

Prognostický význam TIL byl prokázán pro metodiku hodnocení dle Clarka, metodiku navrženou skupinou MIA a dle systému navrženém „International Immuno-Oncology Biomarker Working Group“ pouze při hodnocení stromálních TIL (DFS, LFS a MFS $p < 0,05$).

Z hlediska praktického využití je žádoucí používat jednotnou metodiku hodnocení, což by umožnilo srovnání mezi jednotlivými studii, ale i posouzení prediktivního významu TIL, zejména s ohledem na imunoterapii. Pouze 3 z 5 hodnotících systémů prokázaly prognostický význam TIL a žádný z nich se nezdá být lepší než ostatní.

Poděkování: Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky (projekt RVO 64165, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a projekt AZV 16-30954A).

Imunohistochemická exprese tetraspaninu CD9 u „triple“ negativních karcinomů mammy a jeho potenciální význam

Ondrušek R.^{1,2}, Žiak D.¹, Uvířová M.¹, Bouchal J.², Brychtová S.²

CGB laboratoř a.s., Ostrava¹

Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc²

Úvod: Triple negativní karcinomy prsní žlázy jsou heterogenní skupinou nádorů s omezenými terapeutickými možnostmi. Současný výzkum se zaměřuje na identifikaci nových proteinů zlepšujících efektivitu terapie nebo jako nových prognostických markerů. Jedním ze slibných kandidátů se jeví membránový protein CD9 modulující buněčnou adhezi, migraci a proliferaci. Významně se uplatňuje v interakcích mezi nádorovými buňkami a stromálním mikroprostředím, které podstatným způsobem ovlivňují růst a metastazování nádorů. U řady maligních nádorů koreluje snížená exprese CD9 s horší prognózou, což se vysvětluje schopností proteinu regulovat epitelo-mezenchymovou tranzici. Některé práce však prokázaly rozporuplné výsledky, kdy zvýšená exprese proteinu byla asociována s konstitutivní aktivací NFκB a s pokročilejším stádiem nádoru, uzlinovými a kostními metastázami.

Materiál a metodika: Vyšetřili jsme soubor 29 triple negativních karcinomů z bioptického materiálu ze kvadrantektomie a nebo mastektomie pacientek ve věkovém rozmezí od 38 do 81 let, s patologickým stádiem tumoru od pT1b do pT4 , s histologickým grade II-III, dle Bloom-Richardson systému. Triple negativní karcinomy byly definované jako karcinomy se současnou imunohistochemickou negativitou estrogenového a progesteronového receptoru a Her 2/neu, včetně negativity genetického vyšetření FISH. Osm pacientek mělo současně metastatické postižení regionálních axilárních uzlin. Protein byl detekován na tkáňových řezech metodou nepřímé imunohistochemie s použitím polyklonální králičí protilátky CD9, firmy Abcam, v ředění 1:2000. Hodnocení bylo provedeno pomocí H skóre stanoveném násobením procenta pozitivních buněk a intenzity barvení. Exprese byla sledována v centru nádorů a jejich periferii, a to jak v nádorových buňkách, tak ve stromatu, a dále v okolní nenádorové tkáni mammy.

Výsledky: Nádorové buňky vykazovaly granulární, v převaze cytoplazmatickou pozitivitu. Vyšší exprese proteinu byla zaznamenána na periférii nádorů. Exprese Ki-67 negativně korelovala s expresí CD9 v centru nádoru. Nižší exprese CD9 byla v metastázách tumoru. Ve stromatu byl protein exprimován zejména lymfocyty, dále ve formě extracelulárních mikrovesikul. Všechny pacientky s extracelulárním CD9 (N=6) měly vysoký histologický grade tumoru a většina z nich (4 ze 6) měla také pozitivní nález v lymfatických uzlinách. Normální struktury prsní žlázy CD9 neexprimovaly vůbec, nebo jen slabě ložiskově.

Závěr: Nízká exprese CD9 v metastázách tumoru podporuje vztah mezi snížením exprese a horší prognózou. Význam mikrovesikulární stromální positivity, která byla spojena s horším gradem tumoru a metastázami v regionálních uzlinách, není jasný a bude předmětem dalšího výzkumu.

Metastáza lobulárního karcinomu prsu do žaludku u pacientky s Li-Fraumeni syndromem

Prouzová Z.

Ústav patologie a molekulární medicíny Fakultní nemocnice v Motole

Úvod: Li-Fraumeni syndrom byl poprvé popsán v roce 1969 dvěma americkými lékaři Frederickem Pei Li a Josephem F. Fraumeni, kteří jej odhalili na základě revize 648 úmrtích zpráv dětí s rhabdomyosarkomem. Jedná se o autozomálně dominantně dědičný syndrom zapříčiněný mutací tumor supresorového genu TP53, který kóduje transkripční faktor p53. Tento protein zodpovídá za regulaci buněčného cyklu ve smyslu reparace poškozené DNA buňky nebo spuštění mechanismů apoptózy buněk s nevratně poškozenou DNA. Mutace genu TP53 přispívají ke vzniku dalších mutací, dovolují takto poškozeným buňkám nekontrolované se dělit a jsou prakticky zodpovědné za proces tumorigeneze. U pacientů s Li-Fraumeni syndromem je typický časný vznik zpravidla vícečetných nádorových onemocnění (50% před 30. rokem věku), zejména se jedná o karcinomy prsu (25%), sarkomy měkkých tkání (20%), kostí (15%), nádory mozku (zejm. glioblastomy; 13%), leukemie, lymfomy a adrenokortikální karcinomy. Karcinom prsu se vyvíjí zhruba u 90% žen s Li-Fraumeni syndromem, často i před 45. rokem věku, obdobně jako u námi prezentované pacientky.

Popis případu: 40letá žena s diagnostikovaným Li-Fraumeni syndromem prodělala ve svých 34 letech endoresekcii alveolárního rhabdomyosarkomu nosu s následnou chemoterapií a radioterapií, t. č. bez známek relapsu. Rok poté podstoupila ablacii levého prsu s exenterací axily pro multifokální lobulární karcinom (pT1c) včetně postižení mnohočetných axilárních lymfatických uzlin, opět s následnou chemoterapií, radioterapií i hormonální léčbou. V další době jí byla provedena hysterektomie s oboustrannou adnexektomií z důvodu dysplastických změn cervixu. Pět let po ablacii prsu byl z gastroscopického odběru z klinicky suspektní sliznice v oblasti malé křivatury zjištěn disociovaný karcinom, přičemž imunoprofil odpovídal metastáze dříve diagnostikovaného lobulárního prsu s pozitivitou antigenů GATA3 a GCDFP15. Následně byla provedena gastrektomie, která tuto diagnózu potvrdila. Nádor infiltroval celou šíři stěny žaludku, včetně fokálního prorůstání na serózu a postižení čtyř lymfatických uzlin, okraje resekce byly negativní. Nyní pacientka prodělává 5. cyklus chemoterapie kombinující paklitaxel a trastuzumab. Průběžné kontrolní PET/CT vyšetření prozatím neprokázalo u pacientky přítomnost viabilní neoplázie.

Závěrem: Dle dostupné literatury nejsou metastázy karcinomu prsu do gastrointestinálního traktu nijak časté, ale na druhou stranu ani vzácné, jedná se zpravidla o karcinomy lobulární (až 75% případů), přičemž na našem pracovišti jsou za posledních 10 let evidovány pouze 2 bioptické případy metastazujícího karcinomu prsu do žaludku. Morfologická podobnost disociovaného karcinomu žaludku a lobulárního karcinomu prsu může v endoskopických odběrech působit diagnostické rozpaky a vést k chybám spočívajícím zejména v neprovedení imunohistochemického vyšetření, zvláště při neznalosti důležitých anamnestických údajů o prodělaných nádorových onemocněních.

Schistosomóza - Schistosoma haematobium močového měchýře

Tomanová R., Mačák J., Fakhouri F., Bielníková H., Dvořáčková J., Vaculová J. Ondrušek R., Hurník P., Wozniaková M., Hozáková L., Albínová T.

Fakultní nemocnice Ostrava

Schistosomóza se u nás vyskytuje vzácně. V minulém roce byl u nás zaznamenán jeden případ tohoto parazitárního onemocnění. Šlo o případ s importovaným parazitem.

V roce 2017 jsme objevili 1 případ schistosomózy močového měchýře. Šlo o mladého, 32 letého muže, cestovatele, který 2 roky a 4 roky před diagnózou pobýval v Africe /Keňa, Tanzánie/. Pacient uvedl, že se koupal ve Viktoriině jezeře i v malých jezírcích a loužích se stojatou vodou, která bývá nejčastějším zdrojem nákazy.

Pacient měl asymptomatickou mikrohematurii a leukocyturii nereagující na antibiotickou terapii. Ze zobrazovacích metod /CT, cystoskopie/ bylo vysloveno podezření na karcinom močového měchýře. Proto mu byla provedena transuretrální resekce ložiska močového měchýře. V biopsii jsme zjistili shluky těl parazitů oválného tvaru. V dlouhé ose na povrchu parazita byl 1 trn a v jejich okolí byla chronická zánětlivá celulizace. Parazity jsme diagnostikovali jako schistosomy.

Naše závěry potvrdilo parazitologické vyšetření nativní moči ve Zdravotním Ústavu se sídlem v Ostravě, v Laboratoři parazitologie a lékařské zoologie, které verifikovalo vajíčka parazita Schistosoma haematobium. Dále serologické vyšetření krve na přítomnost parazita Schistosoma haematobium v Národní referenční laboratoři pro helmintózy v Praze.

Pacient měl v klinickém obraze zvýšený počet eozinofilních leukocytů v periferní krvi /1,010x10⁹/l; pro norma 0,00-0,50x10⁹/l/ a zvýšenou hladinu sérových protilátek typu Ig E /8686,00 U/ml; pro norma 10,00-87,00 U/ml/.

Byl léčen antihelmintikem Biltricide a 600 mg s účinnou látkou praziquantel / dostal 6 tbl. ve 3 dávkách po 5 hodinách/. Léčbu toleroval dobře a při další kontrole byla moč bez hematurie.

V současné době se pacient cítí dobře a je bez známek recidivy onemocnění.

Ústav patologie LF MU a Fakultní nemocnice Brno
Společnost českých patologů ČLS JEP
a
Česká společnost histologických laborantů

Sborník abstrakt:
25. SJEZD ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH PATOLOGŮ
23. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI
HISTOLOGICKÝCH LABORANTŮ

15. – 16. listopadu 2018
Mikulov, hotel Galant

PROGRAM SJEZDU
SBORNÍK ABSTRAKT

Editor: doc. MUDr. Leoš Křen, Ph.D, MUDr. Zdeněk Pavlovský

Vydavatel: MSD

1. vydání, 2018

Tisk: MSD, spol. s r.o., Minská 103, 616 00 Brno

ISBN 978-80-7392-300-6

je v monoterapii u dospělých pacientů indikován

- k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu**
- v první linii k léčbě metastazujícího **NSCLC*** bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK a PD-L1 exprese s TPS $\geq 50\%$ a v dalších liniích** lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC s exprese PD-L1 (TPS $\geq 1\%$)
- k léčbě pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým **Hodgkinovým lymfomem (cHL)*****
- k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího **urotelálního karcinomu******



* NSCLC – non-small cell lung carcinoma (nemalobuněčný karcinom plic)

** Pacienti předléčení chemoterapií a příslušným tyrosinkinázovým inhibítorem u nádorových mutací EGFR a ALK

*** Pacienti, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal.

**** Kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu nebo u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 .

Zkrácená informace o léčivém přípravku. ▽ KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrchloridu histidinu.

Indikace: Přípravek KEYTRUDA je: 1. v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; 2. v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma – NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score – TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 3. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 4. v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal; 5. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího urotelálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 6. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího urotelálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥ 10 .

Dávkování a způsob podání: KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg při NSCLC, jež dosud nebyl léčen chemoterapií, nebo při cHL nebo při urotelálním karcinomu; u pacientů s předléčeným NSCLC a melanomem pak 2 mg/kg. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresse nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Býly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvršení nádoř nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC anebo u minulosti neléčaným u urotelálním karcinomem musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovanými testem.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky: Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. *Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s HL, postupujícími alogenní transplantací kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiná imunosupresiva, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): příjem, nauzea, vyrážka, pruritus, únava. Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$): anemie, reakce spojená s infúzí, hypertenze, hypotenze, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrť, dyspnoe, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, drážení bolesti, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vřítlo, suchá kůže, erytém, ekzém, artralgie, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, astenie, edém, pyrexie, omečněním podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C – 8 °C). Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2-8 °C maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °C). **Balení:** 15ml injekční lahvička 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dpc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 8.8.2018. **Způsob výdeje:** Vázan na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznáňte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. ▽ Keytruda. Souhrn informací o přípravku, 8.8.2018

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, Smíchov, 150 00 Praha 5
Tel.: +420 233 010 111, E-mail: dpc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ONCO-1268085-0000

MSD Oncology