

## ABSTRAKT

Disertační práce je výsledkem doktorského výzkumu Antoniny Kalmykové, prováděného na Univerzitě Karlově v Praze, na Lékařské fakultě v Plzni, v letech 2019 až 2025. Hlavním zaměřením výzkumu byly vzácné nádory měkkých tkání a kůže. Ve své práci využívala různé vyšetřovací metody, včetně morfologie, imunohistochemie a molekulárně genetických technik, s cílem rozšířit a/nebo zlepšit stávající klasifikační a diagnostické přístupy.

Disertační práce se skládá ze dvou částí. První část se zaměřila na vzácné nádory kůže a obsahuje tři články. V první studii jsme se soustředili na komplexní klinickou, morfologickou a molekulární charakteristiku melanocytárních nádorů inaktivovaných genem *BAP1* (BIMT). Během tohoto výzkumu jsme rozšířili morfologické spektrum BIMT a identifikovali nové mutace genu *BAP1*. Zdůraznili jsme potřebu dalšího výzkumu pro správné vymezení BIMT a identifikaci možných morfologických nebo molekulárních prognostických faktorů.

Ve druhé publikaci jsme popsali nově identifikovaný nádor asociovaný s fúzí *MITF::CREM* a shrnuli naše nálezy společně se dvěma dříve publikovanými případy. Naše výzkumy rozšířily morfologické charakteristiky této vzácné jednotky. Uvedli jsme, že molekulární potvrzení je nezbytné pro definitivní diagnózu a že jsou zapotřebí další studie k určení přesného biologického chování.

Třetí článek je přehledovou studií zaměřenou na hlavní změny v kapitole o mezenchymálních nádorech v nové 5. edici WHO klasifikace kožních nádorů, především se zaměřením na nové přidané jednotky. Mezi tyto jednotky patří nádory s melanocytární diferenciací se změnami *CRTC1::TRIM11*, *ACTIN::MITF* a *MITF::CREM*, fibroblastické nádory s přestavbou *EWSR1::SMAD3*, povrchové CD34-pozitivní fibroblastické nádory a vřetenobuněčné neoplazie s přestavbou genu *NTRK*. V článku byly diskutovány morfologické rysy, imunohistochemické charakteristiky, molekulární profil a diferenciální diagnostika.

Druhá část disertační práce se zaměřila na vzácné nádory měkkých tkání a obsahuje čtyři články. První článek se věnoval vzácnému nádoru měkkých tkání s indolentním průběhem: zánětlivému leiomyosarkomu (ILMS). Zkoumali jsme imunohistochemický profil a analyzovali údaje z dlouhodobého sledování s cílem pochopit klinické chování tohoto nádoru. Výsledky molekulární studie a imunohistochemické charakteristiky ukázaly, že ILMS není podtypem leiomyosarkomu. Všechna tato zjištění poprvé naznačila, že ILMS pochází z primitivnější myogenní linie s hladkou, ale převážně kosterní svalovou diferenciací. Toto bylo potvrzeno následnými studiemi a nakonec vedlo k redefinici klasifikace tohoto nádoru z ILMS na neoplazii s kosterně svalovým imunofenotypem v připravované WHO klasifikaci nádorů měkkých tkání.

Ve druhém článku jsme popsali vzácný fenomén transformace biphenotypického nosního sarkomu (BSNS) s fúzí *PAX3::MAML3* na vysoce maligní rhabdomyosarkom (RMS). Z tohoto důvodu jsme doporučili pečlivé klinické sledování a důkladné histologické zpracování každého případu BSNS, stejně jako molekulární profilování všech typů RMS v oblasti nosu, aby se předešlo možným diagnostickým chybám.

Ve třetí studii jsme se zabývali doposud největší sérií případů sarkomů s přestavbou *EWSR - PATZ1* (EPS), se zaměřením na detailní klinicko-patologickou analýzu. Rozšířili jsme známé morfologické spektrum a definovali specifické histologické a imunohistochemické znaky těchto nádorů. V některých případech jsme také popsali indolentnější klinický průběh, než byl dříve uváděn, což naznačuje, že určitá podskupina EPS může mít příznivější prognózu, než se původně předpokládalo – toto zjištění bylo následně potvrzeno. Další výzkum je však nutný k identifikaci potenciálních morfologických nebo molekulárních prognostických faktorů, které mohou ovlivnit klinický vývoj.

Ve čtvrté studii jsme se zaměřili na komplexní klinicko-patologickou, molekulární a metylační analýzu mezenchymálních nádorů s aberacemi genů *NTRK* a jiných kináz – jednu z největších sérií dosud. Bylo potvrzeno, že morfologické spektrum, definované buněčností a stupněm atypie, koreluje se změnami počtu chromozomálních kopií a prognózou. Bylo identifikováno několik nových fúzí, včetně *PWWP2A::RET*, *NUMA1::RET*, *ITSN1::RAF1* a *CAPZA2::MET*. Navíc byl v této sérii objeven a publikován první případ nádoru děložního čípku s mutacemi *BRAF* a *EGFR*. Sekvenování DNA ukázalo, že sekundární molekulární změny jsou u těchto převážně fúzí kináz řízených nádorů vzácné. Nejdůležitější však je, že jsme prokázali, že metylační profil tzv. vřetenobuněčných nádorů s přestavbou *NTRK* se ve velké míře překrývá s profilem infantilního fibrosarkomu, což je v současné klasifikaci WHO samostatná jednotka – tím jsme podpořili názor, že všechny tyto neoplazie jsou úzce příbuzné a pravděpodobně představují morfologické spektrum jediné jednotky.