

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE



Autoreferát k doktorské disertační práci

**MANAGEMENT MORFOLOGICKÉ DIAGNOSTIKY MOLEKULÁRNĚ-GENETICKY
DEFINOVANÝCH TUMORŮ TRÁVICÍHO TRAKTU**

**MANAGEMENT OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF GENETICALLY DEFINED
TUMOURS OF THE DIGESTIVE TRACT**

MUDr. Bohuslava Vaňková

Plzeň 2021
Obor patologie

Disertační práce byla vypracována v prezenční formě doktorského studijního programu D4PA5145 PATOLOGIE na Šiklově ústavu patologie LF UK v Plzni.

Uchazeč: **MUDr. Bohuslava Vaňková**
Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Školitel: **prof. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.**
Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Předseda oborové rady: **prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.**
Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Oponenti: **prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.**
*Ústav patologie 3. lékařské fakulty
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady*

RNDr. Radek Šíma, Ph.D.
*Biologické centrum
Akademie věd ČR*

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu D4PA5145 PATOLOGIE se koná **dne** **v** **hodin**
v přednáškovém sále Bioptické laboratoře s.r.o. v ulici Rejskova 855/10,
v Plzni.

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

Obsah

1	Anotace v českém jazyce	2
2	Anotace v anglickém jazyce	3
3	Cíle prací.....	4
4	Výsledky	5
4.1	Thread-like bridging strands in the adenomatoid tumor of the small intestine.....	5
4.2	Utility of immunohistochemical investigation of SDHB and molecular genetic analysis of SDH genes in the differential diagnosis of mesenchymal tumors of GIT.....	5
4.3	Nonsyndromic intestinal lipomas are probably not associated with mutations of PDGFRA.....	6
4.4	Morphological features useful in the differential diagnosis between undifferentiated carcinoma and gastrointestinal stromal tumor.....	6
4.5	Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated, and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions	7
4.6	Moderní diagnostika Lynchova syndromu	8
4.7	Výsledky morfologické depistáže Lynchova syndromu v období 2013-2016	8
4.8	Diagnóza Lynchova syndromu od patologa.....	9
5	Závěrem	10
6	Publikace	12
6.1	Publikace autorky, které jsou podkladem dizertační práce	12
6.2	Další publikace autorky se vztahem k tématu dizertační práce	13
6.3	Publikace autorky bez vztahu k tématu dizertační práce.....	13
7	Prezentace na vědeckých konferencích.....	16

1 Anotace v českém jazyce

Disertační práce „Management morfologické diagnostiky molekulárně-geneticky definovaných tumorů trávicího traktu“ je komentovaným souborem celkem osmi publikovaných prací (čtyři původní práce uveřejněné v anglické literatuře v časopisu s impact factorem, jeden dopis editorovi v anglickém jazyce, též v časopisu s impact factorem, a tři práce v českém jazyce publikované v tuzemských recenzovaných periodikách, z čehož dvě práce přehledové a jedna práce původní).

V současnosti do klasifikací různých nádorových jednotek výrazně vstupuje molekulární genetika, která se u některých dokonce stává neodmyslitelnou integrální součástí diagnostického algoritmu a molekulárně-genetické rysy jednotlivých nádorů tak lze jen obtížně pominout. V současné patologii proto nacházíme vedle sebe klasifikace založené čistě na morfologických znacích, klasifikace naopak využívající především molekulárně-genetické znaky (např. klasifikace centrálního nervového systému, hematologických malignit), ale i klasifikace oba rysy kombinující (část renálních neoplázií). Pro praktickou medicínu je však vždy nutné najít průsečík obou přístupů tak, aby byla zajištěna správná a kompletní diagnóza u pacienta.

Většina nádorů gastrointestinálního traktu (GIT) je klasifikována na podkladě morfologie, část za přispění imunohistochemického profilu, zatímco léze a nádory GIT definované čistě molekulárně-geneticky jsou spíše raritou. Molekulárně-genetické vyšetření je tak u nádorů GIT využíváno celkem ve třech oblastech: 1) pro určení diagnózy (vzácně), 2) v prediktivní diagnostice, 3) k diagnostice hereditárních nádorových onemocnění. Je však evidentní že velký rozmach molekulární genetiky v nejbližší době nenahradí klasický morfologický přístup a molekulární genetika se tak stane pouze integrální součástí jak diagnostického, tak prediktivního přístupu k jednotlivým lézím. Nádorové jednotky definované pouze na podkladě molekulárně-genetických znaků jsou a nejspíše i budou vzácné a čistě genetický přístup k diagnostice, alespoň v nejbližších letech, nebude ten hlavní.

2 Anotace v anglickém jazyce

The dissertation called “Management of morphological diagnostics of molecularly-genetically defined tumors of the digestive tract” is an annotated file of a total of eight published works (four original works published in an English literature in an impact-factor journal, one letter to an editor in English language also having an impact factor, and three works in Czech language published in domestic reviewed journals: two of these are summary works, one is an original work).

Currently, molecular genetics is significantly entering the classifications of different tumor units and in some units it is undoubtedly becoming an integral part of the diagnostic algorithm; as a result molecular genetic traits of individual tumors are hardly to be ignored. In contemporary pathology, at the same time you may find the classifications based exclusively on morphological traits, but also the classifications mostly using molecularly-genetic traits (e.g. the classification of the central nervous system or hematological malignancies), as well as the classifications combining the both traits (part of renal neoplasia). For practical medicine it is however always necessary to find an intersection of the both approaches to ensure the correct and complete diagnosis for a patient.

Most tumors, especially those of gastrointestinal tract (GIT), are classified on the basis of morphology, another part with the help of immunohistochemical profile of the lesion, but GIT-tumors defined exclusively on the basis of molecular genetics are rather rare. And so the molecularly-genetic examination regarding GIT-tumors is used in total in three areas: 1) to determine the diagnosis (rarely), 2) for predictive diagnostics, 3) to diagnose hereditary tumors. It is however evident that in the near future, despite the great boom of the molecular genetics, the classical morphological approach will not be replaced, and the molecular genetics will become a mere integral part of both the diagnostic and the predictive approach to individual lesions. Based on the molecular-genetic traits, the defined tumor units are and probably will be rare, and an exclusive genetic approach to the diagnostics, at least in the years to come, will not be the main one.

3 Cíle prací

Práce popisuje morfologické diagnostické znaky některých neoplázií, ve vzácných případech se soustředí i na diagnostické molekulárně-genetické a imunohistochemické charakteristiky a provádí jejich detailní analýzu a vzájemnou korelaci.

Jednotlivé práce se pak konkrétně zaměřují na:

1. Typické morfologické diagnostické znaky adenomatoidního tumoru.
2. Hodnotí možný diagnostický přínos imunohistochemického vyšetření SDHB v diferenciální diagnostice mezenchymálních tumorů gastrointestinálního traktu.
3. Význam mutace *PDGFRA* při rozvoji sporadických střevních lipomů.
4. Hodnocení a shrnutí morfologických znaků užitečných v diferenciální diagnostice mezi nediferencovaným karcinomem a gastrointestinálním stromálním tumorem.
5. Stanovení vhodného a efektivního algoritmu pro detekci kolorektálního karcinomu s potenciálně léčebně ovlivnitelnými onkogenními genovými fúzemi.
6. Vyhodnocení výtěžnosti diagnostického algoritmu používaného na našem pracovišti pro detekci pacientů s Lynchovým syndromem.

4 Výsledky

Výsledky disertační práce jsou prezentovány osmi pracemi uvedenými níže, na nichž se autorka podílela (ať už jako první autor či členka širšího autorského kolektivu).

4.1 *Thread-like bridging strands in the adenomatoid tumor of the small intestine*

Dopis editorovi komentující původní práci autorů Lao a Wang s názvem „Adenomatoidní tumor tenkého střeva: první popsáný případ a review v literatuře“.

Autoři ve své původní práci poukazují na morfologický vzhled, ale zejména na imunohistochemický fenotyp adenomatoidního tumoru v porovnání s více běžnými typy nádorů tenkého střeva s různým biologickým chováním, zejména adenokarcinomů. Imunohistochemický model použitý autory zahrnuje pozitivní „mezoteliální“ markery AE1/AE3, CK7, HBME-1, CK5/6, calretinin, D2-40 and WT1, negativní „adenokarcinomové“ markery Ber-EP4 a MOC-31, negativní markery „střevního epitelu“ CK20, CDX2 a CEA, a dále negativní „endotelové“ markery CD31 and CD34.

V původní práci však postrádáme popis histologických znaků v základním barvení hematoxylinem a eosinem, které jsou u všech adenomatoidních tumorů stejné i v neobvyklých lokalizacích. Tento jednoduchý, senzitivní i specifický histologický znak adenomatoidního tumoru byl zobrazen již v roce 1962. Jedná se o fenomén „nitkovitých můstků“, jenž byl detailně studován o 41 let později Hesem a kolektivem. Ultrastrukturálně se tyto můstky skládají ze ztenčené, membránou obalené cytoplazmy 2 sousedních mezoteliálních buněk. Přítomnost těchto můstků je typickým znakem adenomatoidních tumorů, které jsou nezávislé na pohlaví a lokalizaci tumoru. Důrazně se zasazujeme o uznání „nitkovitých můstků“ jako prvního diagnostického kritéria.

4.2 *Utility of immunohistochemical investigation of SDHB and molecular genetic analysis of SDH genes in the differential diagnosis of mesenchymal tumors of GIT*

Ztráta exprese beta podjednotky sukcinát dehydrogenázy (SDHB) je přítomna v podskupině *KIT/PDGFR* wt gastrointestinálních stromálních tumorů (GISTů). V rámci prezentované studie byly hodnoceny možnosti využití imunohistochemického vyšetření SDHB v diferenciální diagnostice mezenchymálních tumorů GIT.

Do studie bylo zahrnuto 11 případů *KIT/PDGFR* wt GISTů, 12 schwannomů žaludku (GS), 20 solitárních fibrózních tumorů (SFT), 4 leiomyomy (LM), 16

leiomyosarkomů (LMS), 5 synoviálních sarkomů (SS), 3 endometrioidní stromální sarkomy (ESS) a 1 inflamatorní myofibroblastický tumor (IMT) ilea. Jako kontrolní skupina byly využity 3 případy *KIT/PDGFR*A mutovaných GISTů. U případů byla hodnocena exprese imunohistochemického barvení SDHB společně s molekulárně genetickou analýzou genů kódujících sukcinát dehydrogenázu (SDH).

Celkem 6 z 11 *KIT/PDGFR*A wt GISTů exprimovalo SDHB, z nichž 1 wt GIST měl geneticky detekovanou abnormalitu genu *SDHD*. Všechny SDHB negativní případy byly SDHB-D wt. V 1 ze 3 kontrolních *KIT/PDGFR*A mutovaných GISTů molekulárně genetická analýza odhalila kromě mutace *KIT* (exon 11) i změnu sekvence *SDHD*. Žádný SFT neprokázal ztrátu exprese SDHB, u 2 však nebylo možné barvení analyzovat. Navíc jeden SFT vykazoval abnormalitu *SDHB* a dále jeden SFT pak mutaci *SDHD*. Všechny zbylé analyzované tumory (GS, LM, LMS, SS, ESS a IMT) byly buď imunohistochemicky SDHB pozitivní nebo neanalyzovatelné a *SDHB-D* wt.

V regulaci exprese SDHB patrně mohou hrát roli i další faktory. Imunohistochemické vyšetření SDHB při diferenciální diagnostice GISTů oproti jiným *KIT/PDGFR*A wt mezenchymálních nádorům GIT (zejména SFT) může být zavádějící.

4.3 Nonsyndromic intestinal lipomas are probably not associated with mutations of PDGFRA

Cílem této práce byla snaha zjistit, zda střevní lipomy vyskytující se u pacientů bez známek tzv. *PDGFRA* mutačního syndromu mohou reprezentovat sporadické protějšky familiálních lipomatózních tumorů, které se vyskytují ve spektru tumorů asociovaných s germinální mutací *PDGFRA*, tedy s *PDGFRA* mutačním syndromem. *PDGFRA* mutační syndrom se může manifestovat gastrointestinálními stromálními tumory, Vaňkovými tumory, fibrózními tumory a submukózními střevními lipomy. Až do naší studie nebyla ve světové literatuře žádná zmínka o molekulárně-genetické analýze mutací *PDGFRA* ve střevních lipomech.

V práci jsme provedli mutační analýzu exonu 12,14 a 18 genu *PDGFRA* ve skupině 20 nádorů od 17 pacientů. Žádný z 16 analyzovatelných vzorků nevykazoval mutaci *PDGFRA*, tato mutace tak s vysokou pravděpodobností nebude hrát důležitou roli v rozvoji sporadických střevních lipomů.

4.4 Morphological features useful in the differential diagnosis between undifferentiated carcinoma and gastrointestinal stromal tumor

Nediferencované (sarkomatoidní) karcinomy mohou vykazovat překryvné morfologické rysy s gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST). Za účelem zefektivnění

diagnostiky těchto tumorů (bez nadbytečného využívání imunohistochemie a molekulárně-genetických testů) by bylo vhodné definovat jednoznačně užitečné morfologické znaky využitelné pro histologickou diferenciací diagnostiku u těchto lézí.

V rámci multiinstitucionální spolupráce bylo vyhledáno a do studie zařazeno celkem 5 tumorů klasifikovaných jako nediferencované (sarkomatoidní) karcinomy s jednoznačným důkazem správné diagnózy (tedy s přítomností diferencované karcinomové složky). Jako kontrolní skupina (pro srovnání) sloužila skupina 84 případů GIST s prokázanou mutací v genu *KIT* nebo *PDGFRA*. Všechny tumory byly podrobeny detailní morfologické analýze. Na podkladě našich pozorování byl nalezen lymfatické invaze a mezi nádorovými buňkami zachycené nenádorové tukové tkáně silně podporující diagnózu nediferencovaného karcinomu. Dále u všech 5 případů nediferencovaných karcinomů bylo detekováno střídání low-grade a high-grade oblastí, tvorba „angiosarcomatous-like“ prostor a přítomnost „yolk sac-like“ oblastí, naopak tyto morfologické znaky byly vyjádřeny pouze u 1,2 %, 2,4 %, resp. 7,2 % GISTů. Imunohistochemický průkaz DOG1 byl negativní ve všech případech nediferencovaného karcinomu.

Na podkladě této studie lze konstatovat, že přítomnost výše uvedených histologických znaků by měla vést k extenzivnímu samplingu léze za účelem detekce diferencované karcinomové složky tumoru. Vzhledem k malému počtu případů nediferencovaného karcinomu, které jsou v naší studii k dispozici, je však pro definitivní stanovení závěrů nutná další větší multiinstitucionální studie.

4.5 Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated, and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions

Onkogenní genové fúze představují atraktivní cíle pro léčbu maligních nádorových onemocnění. Nicméně, frekvence funkčních genomických přestaveb u kolorektálních karcinomů (CRC) je velmi nízká a univerzální screening těchto změn se tedy zdá být nepraktický a nákladný. Několik rozsáhlých studií retrospektivně ukázalo, že CRC s genovými fúzemi se často vyskytuje ve skupinách nádorů definovaných deficitem MLH1 DNA mismatch repair proteinu (MLH1d), hypermetylací promotoru *MLH1* (*MLH1ph*), přítomností nestability mikrosatelitů a *BRAF/RAS* wild-type nádorového genotypu (*BRAFwt/RASwt*). V této studii jsme použili metodu paralelního sekvenování (NGS) k analýze výskytu potenciálně cílitelných genových fúzí v neselektované sérii případů *BRAFwt/RASwt* kolorektálních karcinomů, které vykazovaly MLH1d/*MLH1ph*.

Z původně identifikované skupiny 173 MLH1d CRC případů vykazovalo 141 případů (81,5 %) *MLH1ph*. Genotyp *BRAFwt/RASwt* byl potvrzen u 23 ze 141 případů (16 %) MLH1d/*MLH1ph*. Cílené vyšetření NGS těchto 23 případů identifikovalo genové fúze celkem

u 9 tumorů (39,1 %; interval spolehlivosti při konfidenční hladině 95 %: 20,5 %-61,2 %). Zjištěné fúze zahrnovaly geny *NTRK* (4 případy), *ALK* (2 případy) a *BRAF* (3 případy). Z námi detekovaných fúzí zasluhuje zvláštní zmínku fúze *MAP7-BRAF*, která nebyla dosud v předchozích studiích publikována. Jako sekundární výsledek testování NGS jsme identifikovali změny dráhy *PIK3K-AKT-mTOR* ve 2 případech CRC, které vykazovaly mutaci *PIK3CA*. Celkem 11 z 23 případů (48 %) *MLH1d/MLH1ph* a *BRAFwt/RASwt* tak vykazovalo genetické změny, které by mohly vyvolat rezistenci na anti-EGFR terapii.

Naše studie potvrzuje, že cílená metoda NGS se zaměřením na *MLH1d/MLH1ph* a *BRAFwt/RASwt* kolorektálních karcinomů by mohla být nákladově efektivní strategií k detekci pacientů s potenciálně léčitelnými onkogenními kinázovými fúzemi.

4.6 Moderní diagnostika Lynchova syndromu

Článek shrnuje problematiku Lynchova syndromu (LS) a představuje vhodný diagnostický algoritmus pro detekci pacientů, jež by měli podstoupit další testování pro průkaz germinální mutace z periferní krve (k definitivnímu potvrzení diagnózy LS).

Naprostá většina případů LS je způsobena zárodečnou mutací některého z MMR genů. Pomocí imunohistochemických barvení hlavních MMR proteinů (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*) můžeme dostat zprostředkovanou informaci o funkci MMR komplexu. Na našem pracovišti byl zaveden „komplexní diagnostický management“, kdy je v případě přítomnosti tzv. MSI-H histologie (tj. v Semi PREDICT skóre přítomny dva a více hodnocených znaků - hodnocení přítomnosti mucinu disekujícího stroma, tumor-infiltrujících lymfocytů, peritumorálního lymfoidního lemu a přítomnosti plazmatických buněk ve stromatu převyšujících 25 %), proveden imunohistochemický screening (vyšetření exprese *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*), jehož cílem je potvrdit přítomnost MSI-H, vyloučit možnost sporadického MSI-H karcinomu a určit pravděpodobně postižený gen k detekci zárodečné mutace.

4.7 Výsledky morfologické depistáže Lynchova syndromu v období 2013-2016

Článek shrnující naše zkušenosti s depistáží Lynchova syndromu a zavedením imunohistochemických barvení MMR proteinů do rutinní praxe.

Z celkového počtu 5814 vyšetřených pacientů v období 2013-2016, byla u 24 pacientů prokázána přítomnost LS (u 20 pacientů byl LS diagnostikován na podkladě kolorektálního karcinomu, u 3 pacientek na podkladě endometriálního karcinomu a u jedné pacientky se LS prezentoval adenokarcinomem duodena), u dalších 26 vytipovaných pacientů se doposud nepodařilo provést analýzu germinálních mutací. U 8 případů byly nalezeny nové patogenní mutace *MMR* genů.

Práce prokazuje nespornou výhodu centralizovaného screeningu pacientů s vybranými diagnózami a užití univerzálního imunohistochemického screeningu MMR proteinů při vyšetřování kolorektálních a endometriálních adenokarcinomů v rámci depistáže LS.

4.8 Diagnóza Lynchova syndromu od patologa

Přehledová publikace pojednávající o základních charakteristikách Lynchova syndromu a jeho diagnostice. Práce zdůrazňuje komplexní diagnostický přístup zahrnující znaky morfologické a rutinně prováděný imunohistochemický screening podpořený molekulárně-genetickým vyšetřením.

5 Závěrem

Předkládaný soubor publikací zahrnuje poměrně dlouhý časový úsek, po který práce vznikala. V průběhu přípravy disertačního spisu a v době práce na jednotlivých publikacích se stávalo stále zřejmější, že molekulárně-genetická klasifikace nádorů GIT v nejbližší době nenahradí klasický morfologický přístup, ale stane se integrální součástí jak diagnostického, tak prediktivního přístupu k jednotlivým lézím. V aktuální 5. edici klasifikací nádorů Světové zdravotnické organizace (WHO) věnované nádorům trávicího systému je u drtivé většiny jednotek uváděna jako integrální součást popisu celá řada molekulárně-genetických rysů, které se podílejí na etiologii, které lze využít k diagnostice a které eventuálně ovlivňují prognózu daného typu nádoru. V současné době, v rámci trávicího traktu, neexistuje nádorová jednotka zcela definovaná čistě na základě molekulárně genetických vlastností. U velké části méně obvyklých nádorových jednotek je nutná korelace morfologie, imunohistochemických charakteristik a genetických abnormalit. Na druhou stranu, u velké části lézí GIT pouhá morfologická, byť i imunohistochemicky podložená diagnóza nestačí vyhovět nárokům na stanovení následné onkologické léčby, popř. k detekci familiárních nádorových onemocnění. V rámci predikce se spektrum vyšetřovaných alterací dynamicky mění a je jisté, že molekulárně genetické změny potřebné k diagnostice a léčbě budou popisovány a využívány i nadále v daleko větší míře, než jsme odhadovali před 10 lety.

V současnosti je tedy zřejmé, že molekulární genetika se uplatňuje jako jeden z nástrojů diagnostiky nádorů trávicího traktu, ale zejména je využívána (a nepochybně i v budoucnu bude využívána) ke stanovení prediktivních parametrů. Je pravděpodobné, že vybrané parametry bude možno v daleko větší míře využívat napříč spektrem nádorových lézí s přesahem mimo GIT. V nadcházející éře sekvenování nové generace (jakožto do budoucna patrně běžné součásti klinické péče) musíme být připraveni na situace, kdy genetické vyšetření odhalí níže rizikové abnormality genů a různé polymorfismy jednotlivých nukleotidů, a musíme být schopni i tyto možná často ne příliš jasné výsledky inkorporovat do klinického managementu pacienta.

Závěrem lze říct, že čistě molekulárně-genetický přístup nemusí nutně vést ke správně a rychle stanovené diagnóze. Tak, jako je tomu u většiny nádorových lézí v lidské patologii, prozatím i v trávicím traktu platí, že molekulárně-genetické metody mají být ve většině případů indikovány až na základě prvotní diagnostické práce založené na morfologii a imunohistochemii. Na druhou stranu soubor našich prací demonstrovuje roli molekulárně-genetických rozborů v současném moderním diferenciativně diagnostickém přístupu a při stanovení prognózy u vybraných nádorových lézí GIT. Současně ale ukazujeme, že i v moderní patologii je stále kladen důraz na základní morfologické vyšetření, kde morfologie dává impuls k vygenerování dalších speciálních nadstavbových vyšetření. Moderní diagnostický přístup klade stále vyšší nároky na patologii, kteří kromě své „klasické“

morfologické práce musí umět správně odhadnout a indikovat molekulárně-genetická vyšetření tam, kde je to nutné pro další management pacienta.

6 Publikace

6.1 *Publikace autorky, které jsou podkladem disertační práce*

1. **Kokoskova B**, Daum O. Thread-like bridging strands in the adenomatoid tumor of the small intestine. *Int J Surg Pathol*. 2015 Feb;23(1):94. IF 0,990
2. Dubova M, Sedivcova M, Michal M, **Kokoskova B**, Ryska A, Smid D, Daum O. Utility of immunohistochemical investigation of SDHB and molecular genetic analysis of SDH genes in the differential diagnosis of mesenchymal tumors of GIT. Among authors: Kokoskova B. *Histol Histopathol*. 2015 Feb;30(2):223-32. IF 1,875
3. Dubova M, Sedivcova M, **Saskova B**, Hadravská S, Daum O. Nonsyndromic Intestinal Lipomas are Probably not Associated With Mutations of PDGFRA. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Oct;25(9):664-667. IF 1,694
4. **Vankova B**, Behenska K, Bauer M, Sedivcova M, Daumova M, Agaimy A, Michal M, Daum O. Morphological features useful in the differential diagnosis between undifferentiated carcinoma and gastrointestinal stromal tumor. *Ann Diagn Pathol*. 2020 May 3;46:151527. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151527. Online ahead of print. IF 1,877
5. **Vaňková B**, Vaněček T, Ptáková N, Hájková V, Dušek M, Michal M, Švajdler P, Daum O, Daumová M, Michal M, Mezencev R, Švajdler M. Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated, and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020 Oct;59(10):562-568. IF 3,444
6. **Kokošková B**, Daum O, Beneš Z, Dušek M, Stehlík L, Černá K, Hadravský L, Michal M. Moderní dagnostika Lynchova syndromu. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2014;68:157-165
7. Dušek M, Hadravský L, Stehlík J, Černá K, Čurčíková R, Švajdler M, **Šašková B**, Dubová M, Michal M, Jirásek T, Daum O. Výsledky morfologické depistáže Lynchova syndromu v období 2013-2016. *Cesk Patol*. 2018 Summer;54(2):86-92
8. Dušek M, Hadravský L, Černá K, Stehlík J, Švajdler M, **Kokošková B**, Dubová M, Michal M, O. Daum O. Diagnóza Lynchova syndromu od patologa. *Klin Onkol* 2016; 29(3): 180-186

6.2 Další publikace autorky se vztahem k tématu disertační práce

1. Daum O, Beneš Z, Hadravský L, Stehlík J, Cerná K, Dušek M, **Kokošková B**, Michal M. Lynch syndrome in the hands of pathologists. . Cesk Patol. 2014 Jan;50(1):18-24.
2. **Šašková B**, Daum O, Dubová M, Pivovarcíková K, Švajdler M. Prekurzorové léze adenokarcinomu žaludku. Onkologie 2018;12(2): 56-62.

6.3 Publikace autorky bez vztahu k tématu disertační práce

1. Daum O, **Kokošková B**, Švajdler M. Morfologie gastroezofageálního refluxu. Cesk Patol. 2016;52(1):15-22.
2. Petersson F, Sperga M, Bulimbasic S, Martinek P, Svajdler M, Kuroda N, Hora M, Simpson R, Tichy T, Peckova K, Branzovsky J, Pivovarcikova K, Rotterova P, **Kokoskova B**, Bauleth K, Martincok D, Nagy V, Michal M, Hes O. Foamy cell (hibernoma-like) change is a rare histopathological feature in renal cell carcinoma. Virchows Arch. 2014 Aug;465(2):215-24. IF 2,651
3. Peckova K, Grossmann P, Bulimbasic S, Sperga M, Perez Montiel D, Daum O, Rotterova P, **Kokoskova B**, Vesela P, Pivovarcikova K, Bauleth K, Branzovsky J, Dubova M, Hora M, Michal M, Hes O. Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity. Ann Diagn Pathol. 2014 Oct;18(5):291-6. IF 1,117
4. Petersson F, Branzovsky J, Martinek P, Korabecna M, Kruslin B, Hora M, Peckova K, Bauleth K, Pivovarcikova K, Michal M, Svajdler M, Sperga M, Bulimbasic S, Leroy X, Rychly B, Trivunic S, **Kokoskova B**, Rotterova P, Podhola M, Suster S, Hes O. The leiomyomatous stroma in renal cell carcinomas is polyclonal and not part of the neoplastic process. Virchows Arch. 2014 Jul;465(1):89-96. IF 2,651
5. Hes O, Pivovarcikova K, Stehlik J, Martinek P, Vanecek T, Bauleth K, Dolejsova O, Petersson F, Hora M, Perez Montiel D, Peckova K, Branzovsky J, Slouka D, Vodicka J, **Kokoskova B**, Matej R, Michal M. Choriogonadotropin positive seminoma-a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. Ann Diagn Pathol. 2014 Apr;18(2):89-94. IF 1,117
6. Peckova K, Vanecek T, Martinek P, Spagnolo D, Kuroda N, Brunelli M, Vranic S, Djuricic S, Rotterova P, Daum O, **Kokoskova B**, Vesela P, Pivovarcikova K, Bauleth K, Dubova M, Kalusova K, Hora M, Michal M, Hes O. Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature. Ann Diagn Pathol. 2014 Dec;18(6):351-7. IF 1,117

7. Hayes M, Peckova K, Martinek P, Hora M, Kalusova K, Straka L, Daum O, **Kokoskova B**, Rotterova P, Pivovarčikova K, Branzovsky J, Dubova M, Vesela P, Michal M, Hes O. Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma. *Virchows Arch.* 2015 Mar;466(3):313-22. IF 2,613
8. Peckova K, Martinek P, Ohe C, Kuroda N, Bulimbasic S, Condom Mundo E, Perez Montiel D, Lopez JI, Daum O, Rotterova P, **Kokoskova B**, Dubova M, Pivovarčikova K, Bauleth K, Grossmann P, Hora M, Kalusova K, Davidson W, Slouka D, Miroslav S, Buzrla P, Hynek M, Michal M, Hes O. Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine and neuroendocrine-like features. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and array comparative genomic hybridization analysis of 18 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Aug;19(4):261-8. IF 1,022
9. Ulamec M, Skenderi F, Zhou M, Krušlin B, Martinek P, Grossmann P, Peckova K, Alvarado-Cabrero I, Kalusova K, **Kokoskova B**, Rotterova P, Hora M, Daum O, Dubova M, Bauleth K, Slouka D, Sperga M, Davidson W, Rychly B, Perez Montiel D, Michal M, Hes O. Molecular Genetic Alterations in Renal Cell Carcinomas With Tubulocystic Pattern: Tubulocystic Renal Cell Carcinoma, Tubulocystic Renal Cell Carcinoma With Heterogenous Component and Familial Leiomyomatosis-associated Renal Cell Carcinoma. *Clinicopathologic and Molecular Genetic Analysis of 15 Cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016;24(7):521-30. IF 1,546
10. Skenderi F, Ulamec M, Vranic S, Bilalovic N, Peckova K, Rotterova P, **Kokoskova B**, Trpkov K, Vesela P, Hora M, Kalusova K, Sperga M, Perez Montiel D, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, Branzovsky J, Michal M, Hes O. Cystic Renal Oncocytoma and Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Morphologic and Immunohistochemical Comparative Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016;24(2):112-9. IF 1,546
11. Svatoň M, Pešek M, Vodička J, Mraček J, Baxa J, **Šašková B**. Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem? *Studia Pneumologica et Phthiseologica* 2017;77(6):222-226.
12. Švajdler P, Daum O, Dubová M, **Šašková B**, Rychlý B, Švajdler M. Peroperačné vyšetrenie pankreasu, žlčníka, extrahepatálnych žlčových ciest, pečene a gastrointestinálneho traktu. *Cesk Patol.* 2018;54(2):63-71
13. Švajdler M, Mezencev R, Ondič O, **Šašková B**, Mukenšnábl P, Michal M. P16 is a useful supplemental diagnostic marker of pulmonary small cell carcinoma in small biopsies and cytology specimens. *Ann Diagn Pathol.* 2018;33:23-29. IF 1,723
14. Pešek M, Baxa J, Vaněček T, Mukenšnábl P, Svatoň M, Aubrecht J, Bednářová V, Benešová L, Bittenglová R, Blažek J, Boudová L, Brůha F, Burkert J, Dubová V, Dundr P, Dvořák M, Ferda J, Fiala O, Fiala P, Grossmann P, Hajníková Z, Havel D, Hrdá K, Hytych V, Chudáček Z, Jelínek J, Koubková L, Krákorová G, Lischke R, Lysák D, Medová

B, Minárik M, Mraček J, Pešek F, Polívka J, Polívka J, Roušalová I, Růžičková Kirchnerová O, Ryška A, Sedláčková E, Slípka J, Slípková D, Slouka D, Stripská D, Syková B, **Šašková B**, Špidlen V, Trhlíková Š, Vaník P, Vodička J, Votruba J, Zemanová M, Zemanová P. Pneumoonkologie v kazuistikách - úspěchy a kontroverze v hrudní onkologii. 2018. ISBN 978-80-7345-588-0.

15. Švajdler M, Mezencev R, **Šašková B**, Ondič O, Mukenšnábl P, Michal M. Triple marker composed of p16, CD56, and TTF1 shows higher sensitivity than INSM1 for diagnosis of pulmonary small cell carcinoma: proposal for a rational immunohistochemical algorithm for diagnosis of small cell carcinoma in small biopsy and cytology specimens. Hum Pathol. 2019;85:58-64. IF 2,735

7 Prezentace na vědeckých konferencích

25th European Congress of Pathology, 31.8.-4.9. 2013, Lisbon, Portugal

Poster: **Kokoskova B.**, Kvicova E., Grossmann P., Michal M., Daum O. One more morphological pattern of gastrointestinal neuroectodermal tumor.

26th European Congress of Pathology, 30.8.-3.9. 2014, London, UK

Poster: **Kokoskova B.**, Daum O., Sedivcova M., Dubova M., Michal M. Undifferentiated carcinoma vs. GIST: morphological patterns useful in the differential diagnosis.

XXXI International Congress of the International Academy of Pathology and the 28th Congress of the European Society of Pathology, 25.9.-29.9. 2016, Cologne, Germany

Poster: Dubova M., Sedivcova M., **Saskova B.**, Michal M., Daum O. Non-syndromic intestinal lipomas are probably not associated with mutations of PDGFRA.

XXXI International Congress of the International Academy of Pathology and the 28th Congress of the European Society of Pathology, 25.9.-29.9. 2016, Cologne, Germany.

Poster: Dubova M., **Saskova B.**, Michal M., Daum O. Utility of immunohistochemical detection of phosphorylated S6 in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the esophagus in endoscopic biopsies: a preliminary study.

4th Pannonia Congress of Pathology, 12.5.-14.5. 2016, Osijek, Croatia

Poster: Daum O., Dubova M., **Saskova B.**, Salajka P. GIST morphologically and immunohistochemically mimicking extraabdominal fibromatosis.

106th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, 4.-10.3.2017 Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, TX, USA

Poster: Isikci OT, He H, Grossmann P, Alaghehbandan R, Ulamec M, Petersson F, Perez Montiel D, Michalova K, Pivovarcikova K, Ondic O, **Saskova B.**, Rotterova P, Hora M, Michal M, Hes O. Low-Grade Spindle Cell Proliferation in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Is Unlikely an Initial Step in Sarcomatoid Differentiation 17

29th European Congress of Pathology, 2.-6.9.2017, RAI Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Poster: Pivovarcikova K, Sperga M, **Saskova B.**, Grossmann P, Hes O. Xp11 Translocation Renal Cell Carcinoma with *NONO* Fusion Partner: Analysis of 4 Cases.

Poster: **Saskova B**, Pivovarcikova K, Hes O. Morphologic Variability in t(6;11) Translocation Renal Cell Carcinoma: Analysis of 9 Cases.

107th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, 17.-23.3.2018 Vancouver Convention Centre, Vancouver, BC, Canada

Poster: Pivovarcikova K, Martinek P, Alaghebandan R, Perez Montiel MD, Alvarado-Cabrero I, Rogala J, Kuroda N, Rychly B, Gasparov S, Michalova K, **Saskova B**, Michal M, Hes O. Primary Renal Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (Carcinoid): Next- Generation Sequencing Study of 12 Cases

Poster: Pivovarcikova K, Martinek P, Trpkov K, Alaghebandan R, Magi-Galluzzi C, Condomundo E, Comperat EM, Suster S, Michalova K, **Saskova B**, Michal M, Hes o. Fumarate-Hydratase Deficient Renal Cell Carcinoma Does not Demonstrate a Distinct Chromosomal Numerical Aberration Pattern

Poster: Pires-Luís A, Martinek P, Filipovic J, Alaghebandan R, Comperat EM, Perez Montiel MD, Bulimbasic S, Henrique RM, Vanecek T, Pivovarcikova K, Michalova K, **Saskova B**, Michal M, Hes O. Primary Adenocarcinoma of the Urinary Bladder: Next-Generation Sequencing 18 (NGS) of Non-urachal Enteric-type Adenocarcinomas, Urachal Adenocarcinomas, Mucinous Adenocarcinomas, and Colonic Metaplasias/Adenomas

30th European Congress of Pathology, 8. – 12.9. 2018, Bilbao, Spain

Oral free paper sessions: Pivovarcikova K, Trpkov K, Magi-Galluzzi C, Pané Foix M, Ulamec M, **Saskova B**, Hes O. FH deficient renal cell carcinoma and FH deficient-like renal cell carcinoma: Morphologic comparative study of 23 genetically tested cases

Poster: **Saskova B**, Pivovarcikova K, Vanecek T. New fusion gene *PURA-ALK* in patient with non-small cell lung cancer: Case report.

Seminář imunohistochemie a genetika 2018, 23.-24.11.2018, přednáškový sál – Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň, Czech Republic

Přednáška: Imunohistochemie a diagnostika v nádorové patologii – nádory plic a pleury

Seminář imunohistochemie a genetika 2018, 26. - 27. 4. 2019, přednáškový sál – Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň, Czech Republic

Přednáška: Imunohistochemie a diagnostika v nádorové patologii – nádory plic a pleury

109th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, 29.2.-5.3.2020 Los Angeles Convention Center, Los Angeles, CA, USA

Platform (oral presentation): Pivovarcikova K, Alaghebandan R, Grossmann P, **Vankova B**, Rotterova P, Michalova K, Rogala J, Michal M, Hes O. Oncocytic Papillary Renal Cell Carcinoma: Morphologic and Immunohistochemical Analysis of Three Distinct Genetic Subgroups.

Poster: Pivovarcikova K., Trpkov K., Alaghebandan R., Rogala J.D., Michalova K., Rotterova P., **Vankova B.**, Foix M.P., Michal M., Hes O. Mixed Epithelial and Stromal Tumor Family - Refining the Diagnostic Criteria by Morphologic and Immunohistochemical Study of 36 Cases