

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE



AUTOREFERÁT K DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCI

**VZÁCNÉ NÁDORY UROGENITÁLNÍHO TRAKTU, JEJICH BIOLOGICKÉ
CHOVÁNÍ, MORFOLOGIE A CYTOGENETIKA**

**UNCOMMON TUMORS OF UROGENITAL TRACT, THEIR BIOLOGICAL
BEHAVIOUR, MORPHOLOGY AND CYTOGENETICS**

MUDr. KVĚTOSLAVA MICHALOVÁ

PLZEŇ 2017

OBOR PATOLOGIE

Doktorská dizertační práce byla vypracována v prezenční formě doktorského studijního programu D4PA5145 PATOLOGIE na Šiklově ústavu patologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni.

PŘEDKLADATEL: **MUDr. KVĚTOSLAVA
MICHALOVÁ**
ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE LF
UK V PLZNI

PŘEDSEDA
OBOROVÉ
RADY: **prof. MUDr. MICHAL MICHAL**
ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE LF
UK V PLZNI

ŠKOLITEL: **prof. MUDr. ONDŘEJ HES, Ph.D.**
ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE LF
UK V PLZNI

OPONENTI: **prof. MUDr. PAVEL DUNDR, Ph.D.**
ÚSTAV PATOLOGIE VFN A 1.LF
UK V PRAZE

doc. MUDr. LEOŠ KŘEN, Ph.D.
ÚSTAV PATOLOGIE LF
MASARYKOVY UNIVERZITY
V BRNĚ

Autoreferát byl rozeslán dne: _____

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

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, 30100 Plzeň.

OBSAH

ÚVOD	4
ABSTRAKT	6
SUMMARY	8
ZAMĚŘENÍ A CÍLE	10
MATERIÁL A METODIKA	10
VÝSLEDKY	10
ZÁVĚR.....	11
POUŽITÁ LITERATURA.....	12
PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI	13
PŘEHLED PŘEDNÁŠKOVÉ AKTIVITY.....	18

ÚVOD

Nádory ledvin se vyznačují velkou morfologickou heterogenitou, jsou tvořeny směsicí světlých, granulárních nebo vřetenitých buněk a jejich fenotyp se může s růstem tumorů dokonce měnit [1]. Vzhled tumorů tudíž nemusí odpovídat předpokládané progenitorové buňce a založit diagnózu pouze na morfologickém vzhledu se ukázalo být nespolehlivé [1]. Rozvoj genetiky umožnil porozumění molekulárním vlastnostem renálních nádorů, navíc začalo být jasné, že genetický podklad má vliv nejen na histopatologický vzhled tumorů, ale i na jejich biologické chování [1]. Heidelbergská klasifikace, publikována v roce 1997, byla historicky první klasifikací, která kromě morfologických vlastností zavzala též znaky molekulárně biologické [2]. Týkala se pouze epitelových tumorů a byla postavena na aktuálních genetických znalostech, které korelovala s histologickým obrazem. Obsahovala 8 nádorových jednotek a pro každou z nich se snažila zmapovat nejčastěji dokumentované genetické odchylky.

Krátce poté byla v roce 1998 publikována WHO klasifikace nádorů ledvin, navržená UICC (Union Internationale Contre le Cancer; International Union Against Cancer) a AJCC (American Joint Committee on Cancer). Zahrnovala 10 neoplastických jednotek a v podstatě nepřinesla žádné nové poznatky, byla velmi podobná Heidelbergské klasifikaci a nebyla nikdy přijata.

Od dob vzniku Heidelbergské klasifikace a WHO klasifikace 1998 bylo publikováno několik prací, které se zabývaly molekulárně genetickými vlastnostmi renálních tumorů. Avšak šlo povětšinou o práce publikované na malém souboru pacientů a s použitím omezené genetické metodiky, která byla toho času dostupná. Výsledky těchto prací byly proto nekonzistentní a genetické poznatky o nádorech ledvin nedostačující. Přesto však v oblasti renální nádorové patologie docházelo k obohacení poznatků a v roce 2004 byla vydána další WHO klasifikace nádorů ledvin. Ta již zahrnovala 12 nádorových jednotek. Přibližně od doby vzniku této klasifikace došlo k obrovskému rozvoji genetického a morfologického poznání vedoucího k popisu mnoha nových jednotek, variant a podtypů stávajících. Následující, čtvrtá edice WHO klasifikace, vyšla v roce 2016 a obsahuje již 16 nádorových jednotek.

Čím více poznatků získáváme z výzkumů publikovaných velkými institucemi na velkém souboru pacientů, tím více začíná být zřejmé, že snaha co nejpřesněji popsat a zmapovat podtypy renálních nádorů má pro pacienta prognostický význam. Hlubší poznání patogenetických mechanismů vzniku nádorových onemocnění spolu s pokroky molekulární genetiky umožnily v onkologii postupné zavádění nových léčebných metod. Ačkoliv protinádorová chemoterapie zůstává dodnes nepostradatelnou léčebnou metodou, je zaměřena převážně na proliferaci a apoptózu, a to nespécificky, neboť kromě patologického klonu postihuje i normální proliferující buňky. Tzv. targeted terapie cíleně zasahuje do patogenetických mechanismů specifických pro jednotlivé nádorové jednotky, a tyto patogenetické mechanismy mohou být identifikovány právě díky znalosti genetického podkladu nádorů [3]. Přes počáteční optimismus bohužel zatím targeted terapie nepřinesla očekávané výsledky, přesto věříme, že snaha co nejpřesněji popsat a zmapovat podtypy renálních nádorů má smysl a klinický potenciál.

V roce 2016 vyšla nová WHO klasifikace i pro nádory varlat [4]. V této oblasti jsme zatím nezaznamenali tak výraznou syntézu genetiky a morfologie. Převážná

většina testikulárních tumorů je germinálního původu, sex-cord stromální tumory či epitelové tumory jsou raritní. Vzácnost a spletitost non-germinálních testikulárních tumorů z nich často činí i pro patologa se specializací na urogenitální oblast diagnosticky obtížné případy. Stejně jako v jiných oblastech je však správná diagnóza stěžejní pro další léčebný postup a proto je důležité rozšiřovat znalosti i méně častých jednotek.

Doktorská dizertační práce se zabývá morfologií, molekulární genetikou a klinickým chováním neobvyklých tumorů urogenitálního traktu se speciálním zaměřením na nádory ledvin, ve snaze přesně definovat jednotlivé podskupiny. Téma bylo řešeno s využitím znalostí morfologických znaků vzácných nádorů urogenitálního traktu, na jejichž podkladě byly nádorové jednotky vybírány do studií a tyto byly dále vyšetřovány s použitím imunohistochemických a molekulárně genetických metod.

Výsledkem je 7 prvoautorských prací, z nichž většina se týká nádorů ledvin (5 prvoautorských publikací), zvláště v poslední době jsem se zaměřila i na problematiku nádorů varlat (2 prvoautorské publikace). Dále jsem se podílela jako spoluautor na 13 publikacích. Všechny 20 prací bylo publikováno v zahraničních odborných časopisech s impact faktorem. Dizertační práce je vypracována formou souhrnu komentovaných publikací, všechny práce jsou samostatně krátce představeny. Od všech publikací je přiložena kopie reprintu (19 prací) nebo text práce s dokladem o přijetí k publikaci (1 práce).

První a rozsáhlejší část se týká nádorů ledvin, druhá nádorů varlat, přičemž prvoautorské publikace jsou spoluautorským předřazený.

ABSTRAKT

Doktorská dizertační práce popisuje biologické chování, morfologii a cytogenetiku neobvyklých tumorů urogenitálního traktu se speciálním zaměřením na nádory ledvin, které byly podkladem postgraduálního studia MUDr. Květoslavy Michalové (rozené Peckové) na Univerzitě Karlově v Praze, Lékařské fakultě v Plzni, v období let 2014 – 2017. Autorka se ve své publikační činnosti zaměřila na problematiku vzácných tumorů urogenitálního traktu. Výsledky tříletého výzkumu jsou prezentovány ve formě komentovaného souhrnu celkem 20 prací. Sedm prací vypracovala autorka jako hlavní autor a ve stručnosti je zde představuje.

První publikovaná prvoautorská práce „Renální karcinom s leiomyomatózním stromatem – další imunohistochemická a molekulárně genetická studie neobvyklé jednotky“ se zabývala vztahem renálního karcinomu (RK) s leiomyomatózním stromatem (LS) ke světlobuněčnému RK s reaktivním LS. Došla k závěru, že tyto dvě jednotky je možné odlišit pouze genetickou analýzou mutace genu *VHL*, *VHL* hypermetylace a ztráty heterozygosity na krátkém raménku 3. chromozomu (LOH 3p), přičemž „pravý“ RK s LS tyto změny postrádá a světlobuněčný RK definují. „Pravý“ RK s LS se zdá být indolentním tumorem s doposud nepopsaným agresivním případem, zatímco světlobuněčný RK je biologicky relativně nepříznivý a odlišení těchto dvou jednotek je důležité.

V druhé studii nazvané „Agresivní a neagresivní translokační t(6;11) renální karcinom: srovnávací studie 6 případů a přehled literatury“ jsme na základě klinicko-patologických údajů, morfologických znaků, IHC, molekulární genetiky a rešerše literatury porovnávali neagresivní tumory s jedním agresivním. Zjistili jsme, že agresivní tumory se, na rozdíl od neagresivních, vyskytují u starší populace, mají makroskopicky viditelné nekrózy, často nemají morfologii typickou pro neagresivní tumory a molekulárně geneticky vykazují kromě translokace genu *TFE3* i jeho amplifikaci.

Ve třetí práci s názvem „Mucinózní tubulární a vřenetobuněčný renální karcinom: analýza chromozomálních aberací u low-grade, high-grade a morfologické varianty podobné papilárnímu renálnímu karcinomu“ jsme se zaměřili na analýzu spektra chromozomálních aberací vyskytujících se u různých morfologických variant této vzácné jednotky. Zjistili jsme, že low-grade i high-grade varianta je cytogeneticky relativně uniformní (mnohočetné chromozomální ztráty), zatímco u některých případech napodobujících papilární RK jsme detekovali nadpočetné chromozomy 7 a 17 a u těchto jsme následně změnili diagnózu na papilární RK. U případů s atypickou morfologií, zvláště jedná-li se o tumory napodobující papilární RK, je tedy nezbytné provést chromozomální analýzu a v případě detekce nadpočetných chromozomů 7 a 17 by tyto tumory měly být překlasifikovány.

Do čtvrté studie s názvem „Chromofobní renální karcinom s neuroendokrinními znaky a znaky napodobujícími neuroendokrinní diferenciaci. Morfologická, imunohistochemická a ultrastrukturální studie a array komparativní genová hybridizace u 18 případů, přehled literatury“ bylo vybráno 18 případů chromofobních renálních karcinomů (CHRK) s neuroendokrinními (NE) znaky, které byly na základě positivity/negativity NE markerů rozděleny do dvou skupin: 4 případy CHRK s „opravdovou“ NE diferenciací a 14 případů CHRK se znaky napodobující NE diferenciaci. Je zřejmé, že ve většině případů CHRK s NE znaky se jedná pouze o

růstovou variantu CHRK a nikoliv o pravou NE diferenciaci. Obě skupiny se liší molekulárně geneticky, ale i biologickým chováním („pravé“ CHRK s NE diferenciací mají metastatický potenciál) a jejich odlišení tak má klinický význam.

Práce nazvaná „Cystický a nekrotický papilární renální karcinom: prognostický, morfologický imunohistochemický a molekulárně genetický profil 10 případů“ je pátou prvoautorskou studií v pořadí. Protože přítomnost nekrózy u RK (zvláště světlobuněčných) je všeobecně uznávána jako nepříznivý prognostický faktor, cílem této studie bylo demonstrovat, že papilární RK typu 1 se může vzácně prezentovat jako objemná cystická léze vyplněná hemoragickou/nekrotickou hmotou a že tento vzhled nic nemění na biologickém chování. Tato studie si však neklade za cíl ustanovit nová prognostická kritéria pro typ 1 papilární RK, jejím záměrem bylo vybrat skupinu morfologicky uniformních papilárních RK typu 1 s neobvyklými makroskopickými a mikroskopickými znaky a upozornit na fakt, že nekróza u těchto typu tumorů nemá pravděpodobně prognostický význam.

Šestá a sedmá prvoautorská publikace se týká již nádorů varlat a obě souvisejí s jedním tématem, budou proto představeny najednou. Šestá publikace nazvaná “Primární stromální tumor varlete z prstenčitých buněk: studie 13 případů dokazující jejich fenotypickou a genotypickou obdobu s pankreatickým solidní pseudopapilárním tumorem” a sedmá s názvem “Solidní pseudopapilární tumor: nová nádorová jednotka ve varleti?-Odpověď” se zabývají problematikou analogie primárních stromálních tumorů varlete z prstenčitých buněk (PSTVPB) a solidních pseudopapilárních tumorů (SPT) pankreatu. Ve zkratce jde o to, že nás na základě jednoho případu tumoru varlete, který se histologicky skládal z komponenty identické jako solidní pseudopapilární tumor (SPT) pankreatu a komponenty identické jako PSTVPB napadlo porovnat tento případ se SPT pankreatu. Výsledkem byla imunohistochemická i molekulárně genetická shoda, což nás společně s morfologickým překryvem opravňovalo považovat tento tumor za “pankreatický analog solidního pseudopapilárního tumoru ve varleti” (PA-SPT) [5]. Díky přítomnosti komponenty identické s primárním stromálním tumorem varlete z prstenčitých buněk (PSTVPB) jsme se dále rozhodli zjistit, zda neexistuje spojitost i mezi PSTVPB a SPT pankreatu. V šesté publikaci jsme porovnali 13 případů PSTVPB s jedním případem PA-SPT a 19 případy SPT pankreatu. Jak imunoprofil, tak výsledky molekulární genetiky byly ve všech vyšetřovaných tumorech shodné, z čehož usuzujeme, že PA-SPT a PSTVPB reprezentují morfologické spektrum stejné jednotky a že obě skupiny mají vztah k SPT pankreatu. Náš koncept byl podpořen skupinou italských autorů, kteří reagovali na prvopopis PA-SPT. Formou dopisu editorovi [6] přidali 2 případy testikulárních tumorů ve všech aspektech shodných s námi popisovanými případy a podpořili tak naši hypotézu, že PA-SPT a PSTVPB reprezentují distinktní jednotku analogickou SPT pankreatu. Sedmá publikace je odpovědí na tento dopis editorovi.

SUMMARY

Current doctoral thesis is dealing with biological behavior, morphology and cytogenetical features of rare urogenital tumors with a particular emphasis on renal tumors. Dr. Kvetoslava Michalova (birth name Peckova) was focused on this topic during her postgradual study at Charles University in Prague, Medical Faculty in Pilsen, in years 2014-2017. In her publication activity, the author focused on rare tumors of urogenital tract. The 20 publications published over a span of three years are presented in a form of a commentary. Seven of them are first-author papers and these are briefly introduced below.

The first paper entitled "Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity" dealt with the relationship between renal cell carcinoma (RCC) with leiomyomatous stroma (LS) and clear cell RCC with reactive LS. It led to the conclusion, that only genetic analysis of *VHL* gene mutation, *VHL* hypermethylation and chromosome 3p loss of heterozygosity can be used as a distinguishing tool. The „real“ RCC with LS lack the above described genetic abnormalities which is in contrary to the clear cell RCC, which is characterized by them. The distinction between these two entities is of clinical importance, as the „real“ RCC with LS seems to be an indolent tumor as no aggressive cases have been described to date whereas clear cell RCC may have unfavourable outcome.

In the second study termed „Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature“ we compared nonaggressive tumors with one aggressive case. We based our conclusions on clinico-pathological data, morphological features, IHC, molecular genetics and literature review. Eventually, the conclusion was that aggressive tumors, in contrary to the nonaggressive cases, occur in older population, have grossly visible necroses, usually lack morphology typical for nonaggressive tumors and in addition to translocation of *TFEB* gene, they are also *TFEB* amplified.

The third study entitled „Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma“ was aimed to map the spectrum of chromosomal aberrations occurring in different morphological variants of this rare entity. This study has shown that both low-grade and high-grade variant are cytogenetically relatively uniform (multiple chromosomal losses). However, some cases resembling papillary RCC exhibited gains of chromosomes 7 and 17 and we consequently re-diagnosed them as papillary RCC. Chromosomal analysis is thus essential in atypical cases, especially in those morphologically close to the papillary RCC. If polysomy 7 and 17 is found, such cases should not be classified as mucinous spindle and tubular RCC, but as papillary RCC.

Eighteen cases of chromophobe renal cell carcinoma (CRCC) with neuroendocrine (NE) features were selected to the fourth study named "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". The cases were divided into 2 groups based on their positivity/negativity with NE markers: 4 cases of CRCC with "true" NE differentiation and 14 cases of CRCC with features mimicking NE differentiation. It is evident, that the majority of CRCC with NE

features represent just architectural variant and not real NE differentiation. Both groups have different genetic background and also biological behavior, which makes their distinguishing clinically important.

The study entitled "Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases" represents the fifth first-author paper. Because the presence of necrosis in RCC (especially in clear cell RCC) is generally considered as an adverse prognostic feature, the goal of this study was to demonstrate that type 1 papillary RCC can present as a large hemorrhagic/necrotic unicystic lesion and that such appearance in this particular setting does not affect clinical course. However, the aim of the current study is not to establish the new prognostic criteria for type 1 papillary RCC, but rather to select morphologically uniform subset of type 1 papillary RCC with unusual gross and microscopic features and draw attention to the fact that necrosis in these tumor types does probably not have any prognostic significance.

The sixth and seventh publications are dealing with tumors of the testis and since they both are related to the same subject, they are discussed together. Sixth publication termed „Primary Signet Ring Stromal Tumor of the Testis: A Study of 13 Cases Indicating Their Phenotypic and Genotypic Analogy to Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm“ and seventh entitled „Solid Pseudopapillary Tumor: A New Tumor Entity in the Testis? Reply“ address the analogy between primary signet ring stromal tumors of the testis (PSRSTT) and solid pseudopapillary tumor (SPT) of the pancreas. Briefly, the fact that certain testicular tumors have an analogue in the pancreas became evident with the acquisition of one testicular tumor, which was histologically composed of component identical to SPT of the pancreas and of component identical to PSRSTT. As a result, both IHC testing and molecular analysis of the testicular case revealed the same features as would be expected in pancreatic SPN which allowed us to consider this tumor „pancreatic analogue solid pseudopapillary tumor of the testis“ (PA-SPT)[5]. Owing to the very pronounced signet ring cell component in the PA-SPT we came to the idea that there might also be a connection between PSRSTT and SPT of the pancreas. In the 6th publication we compared 13 cases of PSRSTT with one case PA-SPT and 19 cases of pancreatic SPT. Both the immunoprofile and molecular genetics were identical in all analyzable cases which led us to the conclusion that PA-SPT and PSRSTT represent the morphological spectrum of the same entity and that both of them are related to the pancreatic SPT. This concept was further strengthened by the group of Italian authors who in the form of letter to editor reacted to the first description of PA-SPT. They reported another 2 cases of testicular tumors [6] in all aspects identical to our cases and supported thus our hypothesis that PA-SPT and PSRSTT represent distinct entity analogic to the pancreatic SPT. Seventh publication represents our reply to this letter to the editor.

ZAMĚŘENÍ A CÍLE

Cílem studia bylo co nejpřesněji zmapovat některé vzácné nádory urogenitálního traktu. Zaměřili jsme se na morfologickou, biologickou a molekulárně genetickou analýzu s důrazem na diferenciální diagnózu.

Znalost morfologie spolu s identifikací patogenetických mechanismů a genetického podkladu umožňuje nejpřesnější možné zařazení nádorových jednotek do jednotlivých podskupin. Precizní diagnostika nemá význam pouze akademický, s rozvojem tzv. targeted terapie nabývá i významu klinického.

MATERIÁL A METODIKA

Případy do jednotlivých studií byly vybírány na základě zadání klíčových slov do databáze registrů Šiklova ústavu patologie a Bioptické laboratoře s.r.o.

Byly vyhledány histologické preparáty obarvené hematoxylin eosinem či parafinové bloky následně nakrájené a obarvené výše zmíněným základním barvením. Všechny vybrané případy byly prohlédnuty vždy minimálně dvěma patology, na základě morfologie byly vyselektovány případy vhodné pro konkrétní studii a tyto byly dále podrobeny podrobnějšímu zkoumání.

K imunohistochemickému vyšetření bylo k dispozici na 500 protilátek dostupných v laboratořích Šiklova ústavu patologie a Bioptické laboratoře, ke genetické analýze byly použity následující metody: polymerázová řetězová reakce (PCR), PCR spojená s reverzní transkripcí, fluorescenční in situ hybridizace (FISH), array komparativní genová hybridizace (aCGH), analýza ztráty heterozygoty na krátkém raménku 3.chromozomu (LOH 3p), mutační analýza genů *VHL*, *TERT*, *SDHB*, *FH*, *BRAF V600E*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *DICER1* (hot-spot kodóny) a *CTNNB1* (exon 3), metylační analýza *MLH1* promotoru a *VHL* genu, analýza mikrosatelitní instability a analýza monoklonality (HUMARA).

Součástí všech studií byly dostupné klinicko-patologické údaje (věk pacientů, pohlaví, velikost tumoru, stage, follow-up).

VÝSLEDKY

Výsledkem tříletého studia je 20 prací publikovaných v zahraničních odborných časopisech s impact faktorem.

Kromě dvou publikací týkajících se nádorů varlat spolu jednotlivé práce vzájemně úzce nesouvisejí. Na výsledky jednotlivých prací proto odkazují na dizertační práci, ve které jsou prezentovány ve formě krátkého komentáře uvádějícího jednotlivé publikace. Obecně však lze říci, že u většiny publikací se nám podařilo vybrané jednotky podrobně popsat a zařadit jak histopatologicky, tak klinicky. Díky bohatému registru nádorů jsme u většiny studií dokázali nastřádat relativně velké soubory vzácných tumorů a výsledky těchto publikací mají proto potenciál být statisticky významné.

Ve dvou výše zmíněných studiích týkajících se nádorů varlat se nám, opět za pomoci morfologie, imunohistochemie a genetiky, podařilo prokázat analogii primárního stromálního tumoru varlete z prstenčitých buněk se solidním pseudopapilárním tumorem pankreatu a popsat tak potencionální novou jednotku v testikulární patologii.

ZÁVĚR

Doktorská dizertační práce uzavírá postgraduální studium z oboru patologie MUDr. Květoslavy Michalové (rozené Peckové). Během studia byly splněny požadované cíle. S pomocí spoluautorů jsme zdokumentovali biologické chování, morfologii a cytogenetiku některých neobvyklých tumorů urogenitálního traktu.

Výsledkem tříletého studia je 7 prvoautorských prací, z nichž 5 se týká nádorů ledvin a 2 nádorů varlat. Dále jsem se podílela jako spoluautor na 13 publikacích. Výsledky všech studií představených v doktorské dizertační práci byly publikovány v zahraničních odborných časopisech s impact faktorem.

POUŽITÁ LITERATURA

1. David G. Bostwick JNE. Urologic Surgical Pathology. St.Louis: Mosby-Year Book, 1997.
2. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997; 183, 131-133.
3. Bianco R, Melisi D, Ciardiello F, Tortora G. Key cancer cell signal transduction pathways as therapeutic targets. Eur J Cancer 2006; 42, 290-294.
4. Moch H, Humphrey, P.A., Ulbright, T.M., Reuter, V.E. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. 2016, p. 400.
5. Michal M, Bulimbasic S, Coric M, et al. Pancreatic analogue solid pseudopapillary neoplasm arising in the paratesticular location. The first case report. Hum Pathol 2016; 56, 52-56.
6. Mengoli MC, Bonetti LR, Intersimone D, Fedeli F, Rossi G. Solid pseudopapillary tumor: a new tumor entity in the testis? Hum Pathol 2017; 62, 242-243.

PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

V průběhu doktorského studia jsem publikovala 20 prací souvisejících s tématem doktorské dizertační práce (7x první autor, 13x spoluautor) a 9 prací s tématem nesouvisejících (3x první autor, 6x spoluautor). V přehledu jsou chronologicky řazeny všechny publikace.

Choriogonadotropin positive seminoma-a clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases

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.

Ann Diagn Pathol. 2014 Apr;18(2):89-94. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2013.12.004. Epub 2013 Dec 24. IF: 1.734

The leiomyomatous stroma in renal cell carcinomas is polyclonal and not part of the neoplastic proces

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.

Virchows Arch. 2014 Jul;465(1):89-96. doi: 10.1007/s00428-014-1591-9. Epub 2014 May 18. IF: 2.848

Foamy cell (hibernoma-like) change is a rare histopathological feature in renal cell carcinoma

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.

Virchows Arch. 2014 Aug;465(2):215-24. doi: 10.1007/s00428-014-1600-z. Epub 2014 Jun 6. IF: 2.848

Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity

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.

Ann Diagn Pathol. 2014 Oct;18(5):291-6. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2014.08.004. Epub 2014 Aug 15. IF: 1.734

Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature

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.

Ann Diagn Pathol. 2014 Dec;18(6):351-7. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2014.10.002. Epub 2014 Oct 13. Review. IF: 1.734

Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma

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.

Virchows Arch. 2015 Mar;466(3):313-22. doi: 10.1007/s00428-014-1702-7. Epub 2014 Dec 28. IF: 2.848

Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma

Peckova K, Martinek P, Sperga M, Montiel DP, Daum O, Rotterova P, Kalusová K, Hora M, Pivovarcikova K, Rychly B, Vranic S, Davidson W, Vodicka J, Dubová M, Michal M, Hes O.

Ann Diagn Pathol. 2015 Aug;19(4):226-31. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.04.004. Epub 2015 May 6. IF: 1.734

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

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, Pivovarcikova K, Bauleth K, Grossmann P, Hora M, Kalusova K, Davidson W, Slouka D, Miroslav S, Buzrla P, Hynek M, Michal M, Hes O.

Ann Diagn Pathol. 2015 Aug;19(4):261-8. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.05.001. Epub 2015 May 12. IF: 1.734

Cystic Renal Oncocytoma and Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Morphologic and Immunohistochemical Comparative Study

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.

Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016 Feb;24(2):112-9. doi: 10.1097/PAI.0000000000000156. IF: 1.553

Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell Carcinoma: A Distinctive Subtype of Papillary Renal Cell Carcinoma?

Hes O, Condom Mundo E, Peckova K, Lopez JI, Martinek P, Vanecek T, Falconieri G, Agaimy A, Davidson W, Petersson F, Bulimbasic S, Damjanov I, Jimeno M, Ulamec M, Podhola M, Sperga M, Pane Foix M, Shelekhova K, Kalusova K, Hora M, Rotterova P, Daum O, Pivovarcikova K, Michal M.

Am J Surg Pathol. 2016 May;40(5):664-75. doi: 10.1097/PAS.0000000000000639. IF: 4.592

"Mucin"-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of seven cases

Pivovarcikova K, Peckova K, Martinek P, Montiel DP, Kalusova K, Pitra T, Hora M, Skenderi F, Ulamec M, Daum O, Rotterova P, Ondic O, Dubova M, Curik R, Dunatov A, Svoboda T, Michal M, Hes O.

Virchows Arch. 2016 Jul;469(1):71-80. doi: 10.1007/s00428-016-1936-7. Epub 2016 Apr 12. IF: 2.848

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

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.

Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016 Aug;24(7):521-30. doi: 10.1097/PAI.0000000000000213. IF: 1.553

Solid papillary renal cell carcinoma: clinicopathologic, morphologic, and immunohistochemical analysis of 10 cases and review of the literature

Ulamec M, Skenderi F, Trpkov K, Krušlin B, Vranic S, Bulimbasic S, Trivunic S, Montiel DP, Peckova K, Pivovarcikova K, Ondic O, Daum O, Rotterova P, Dusek M, Hora M, Michal M, Hes O.

Ann Diagn Pathol. 2016 Aug;23:51-7. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.04.008. Epub 2016 Apr 27. Review. IF: 1.734

Selected Case From the Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar: Benign Warthin Tumor of the Thyroid

Peckova K, Daum O, Michal M, Curcikova R, Michal M.

Adv Anat Pathol. 2016 Sep;23(5):339-42. doi: 10.1097/PAP.0000000000000123. IF: 2.919

Comparative study of TERT gene mutation analysis on voided liquid-based urine cytology and paraffin-embedded tumorous tissue

Pivovarcikova K, Pitra T, Vanecek T, Alaghehbandan R, Gomolcakova B, Ondic O, Peckova K, Rotterova P, Hora M, Dusek M, Michal M, Hes O.

Ann Diagn Pathol. 2016 Oct;24:7-10. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.06.002. Epub 2016 Jun 18. IF: 1.734

Littoral cell angioma of the spleen: a study of 25 cases with confirmation of frequent association with visceral malignancies

Peckova K, Michal M, Hadravsky L, Suster S, Damjanov I, Miesbauerova M, Kazakov DV, Vernerova Z, Michal M.

Histopathology. 2016 Nov;69(5):762-774. doi: 10.1111/his.13026. IF: 3.523

Histiocytosis With Raisinoid Nuclei: A Unifying Concept for Lesions Reported Under Different Names as Nodular Mesothelial/Histiocytic Hyperplasia, Mesothelial/Monocytic Incidental Cardiac Excrescences, Intralymphatic Histiocytosis, and Others: A Report of 50 Cases

Michal M, Kazakov DV, Dundr P, Peckova K, Agaimy A, Kutzner H, Havlicek F, Daum O, Dubova M, Michal M.

Am J Surg Pathol. 2016 Nov;40(11):1507-1516. IF: 4.592

Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant.

Foix MP, Dunatov A, Martinek P, Mundó EC, Suster S, Sperga M, Lopez JI, Ulamec M, Bulimbasic S, Montiel DP, Alaghebandan R, Peckova K, Pivovarcikova K, Ondrej D, Rotterova P, Skenderi F, Prochazkova K, Dusek M, Hora M, Michal M, Hes O.

Virchows Arch. 2016 Dec;469(6):669-678. Epub 2016 Sep 15. IF: 2.848

Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the *DICER 1* Gene in 29 Cases

Vanecek T, Pivovarcikova K, Pitra T, Peckova K, Rotterova P, Daum O, Davidson W, Montiel DP, Kalusova K, Hora M, Ondic O, Dubova M, Michal M, Hes O.

Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2017 Feb;25(2):117-121. doi: 10.1097/PAI.0000000000000262. IF: 1.553

Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical and molecular-genetic profile of 10 cases

Peckova K, Martinek P, Pivovarcikova K, Vanecek T, Alaghebandan R, Prochazkova K, Montiel DP, Hora M, Skenderi F, Ulamec M, Rotterova P, Daum O, Ferda J, Davidson W, Ondic O, Dubova M, Michal M, Hes O

Ann Diagn Pathol. 2017 Feb;26:23-30. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.10.007. Epub 2016 Oct 20. IF: 1.734

Multivacuolated mucin-filled cells: a unique cell characteristic of plexiform neurofibroma. A report of 11 cases

Michal M, Kazakov DV, Hadravský L, Michalová K, Rychlý B, Michal M

Hum Pathol. 2017 Feb;60:167-173. doi: 10.1016/j.humpath.2016.10.010. Epub 2016 Nov 2. IF: 3.014

Differentiated squamous intraepithelial lesion (dSIL)-like changes in the epidermis overlying anogenital melanocytic nevi. A diagnostic pitfall

Michalova K, Kazakov DV, Michal M, Hadravsky L, Kacerovska D, Rychly B, Miesbauerova M, Michal M

Ann Diagn Pathol. 2017 Feb;26:43-46. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.11.002. Epub 2016 Nov 14. IF: 1.734

Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Middle Ear: The First Case Report.

Michal M, Skálová A, Kazakov DV, Pecková K, Heidenreich F, Grossmann P, Michal M.

Hum Pathol. 2017 Mar;61:199-204. doi: 10.1016/j.humpath.2016.09.020. Epub 2016 Oct 13. IF: 3.014

Solid pseudopapillary tumor: a new tumor entity in the testis?-reply

Michalova K, Michal M, Kazakov DV, Michal M.

Hum Pathol. 2017 Apr;62:243-245. doi: 10.1016/j.humpath.2016.08.012. Epub 2016 Nov 15. IF: 3.014

Warthin-like papillary renal cell carcinoma: Clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 11 cases.

Skenderi F, Ulamec M, Vanecek T, Martinek P, Alaghebandan R, Foix MP, Babankova I, Montiel DP, Alvarado-Cabrero I, Svajdler M, Dubinský P, Cempirkova D, Pavlovsky M, Vranic S, Daum O, Ondic O, Pivovarcikova K, Michalova K, Hora M, Rotterova P, Stehlikova A, Dusek M, Michal M, Hes O.

Ann Diagn Pathol. 2017 Apr;27:48-56. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.01.005. Epub 2017 Jan 19. IF: 1.734

Whorling cellular perineurioma: A previously undescribed variant closely mimicking monophasic fibrous synovial sarcoma

Michal M, Kazakov DV, Agaimy A, Hosova M, Michalova K, Grossmann P, Steiner P, Skenderi F, Vranic S, Michal M.

Ann Diagn Pathol. 2017 Apr;27:74-78. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.02.001. Epub 2017 Feb 2. IF: 1.734

Lipoblasts in Spindle Cell and Pleomorphic Lipomas: a Close Scrutiny

Michal M, Kazakov DV, Hadravsky L, Michalova K, Grossmann P, Steiner P, Vanecek T, Renda V, Suster S, Michal M.

Hum Pathol. 2017 May 22. pii: S0046-8177(17)30163-6. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.006. [Epub ahead of print]. IF: 3.014

Spectrum of lesions derived from branchial arches occurring in the thyroid: from solid cell nests to tumors

Srbecka K, Michalova K, Curcikova R, Michal M Jr, Dubova M, Svajdler M, Michal M, Daum O

Virchows Arch. 2017 Jul 20. doi: 10.1007/s00428-017-2201-4. [Epub ahead of print] IF: 2.848

Primary Signet Ring Stromal Tumor of the Testis: A Study of 13 Cases Indicating Their Phenotypic and Genotypic Analogy to Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm

Michalova K, Michal M, Kazakov DV, Sedivcova M, Hes O, Hadravsky L, Agaimy A, Tretiakova M,

Bacchi C, Hartmann A, Kuroda N, Bulimbasic S, Coric M, Antic T, Michal

Hum Pathol. 2017 Jul; accepted for publication. IF: 3.014

PŘEHLED PŘEDNÁŠKOVÉ AKTIVITY

1) XVI. setkání Klubu mladých onkologů, 15.6. 2013, Medlov

Přednáška: Současná klasifikace nádorů ledvin z pohledu patologa

2) 103rd Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, 1.-7.3. 2014, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA

Poster: Spectrum of Lesions Derived from Ultimobranchial Body Occurring in the Thyroid: From Solid Cell Nests to Tumors

3) Letní bioptický seminář, SD IAP, 20.-21.6. 2014, Bratislava-Senec

Přednáška: Intrathyroidální cystická léze napodobující Warthinův tumor

4) 26th European Congress of Pathology (ECP 2014), 30.8.-3.9.2014, London, United Kingdom

Poster: Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity

Poster: Aggressive and non-aggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: Comparative study of 6 cases

5) 104th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, 21.-27.3 2015, Hynes Convention Center, Boston, MA, USA

Poster: 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

Poster: Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma

Poster: Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell Carcinoma is Part of the Spectrum of Papillary Renal Cell Carcinoma: Clinicopathological, Immunohistochemical and Molecular Genetic Analysis of 22 Cases

6) Nové jednotky a diagnostická úskalí v patologii, 25.-26.1. 2016, Bioptická laboratoř, Plzeň

Přednáška: SDH-deficientní renální karcinomy

Přednáška: Klasifikace dysplázií vulvy a penisu

Přednáška: Renální karcinomy s leiomyomatózním stromatem

7) 105th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, 12.-18.3.2016 Washington State Convention Center, Seattle, WA, USA

Poster: Littoral cell angioma of the spleen: a study of 25 cases with confirmation of frequent association with visceral malignancies

Poster: Multicystic Chromophobe Renal Cell Carcinoma: A Challenging Unusual Architectural Variant. Morphological, Immunohistochemical and Array CGH Analysis of 10 Cases

Poster: High Grade Renal Cell Carcinoma with Emperipolesis. Clinicopathological, Immunohistochemical and Molecular Genetic Analysis of 14 Cases.

8) 56. Studentská vědecká konference, 13.4.2016, Šafránkův pavilon, Plzeň

Přednáška: Renální karcinom s leiomyomatózním stromatem – další imunohistochemické a molekulárně genetická studie neobvyklé jednotky.

9) 106th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, 4.-10.3.2017 Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, TX, USA

Přednáška: Primary Signet Ring Stromal Tumor of the Testis: A Study of 13 Cases Indicating Their Phenotypic and Genotypic Analogy to Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm

Poster: Chromosomal Aberration Pattern in Oncocytic Papillary Renal Cell Carcinoma: Analysis of 28 Cases

Poster: Differentiated squamous intraepithelial lesion (dSIL)-like changes in the epidermis overlying anogenital melanocytic nevi. A diagnostic pitfall

10) 57. Studentská vědecká konference, 17.5.2017, Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

Přednáška: Primární stromální tumor varlete z prstenčitých buněk: studie 13 případů dokazující jejich fenotypickou a genotypickou obdobu s pankreatickým solidní pseudopapilárním tumorem

11) 4th Urogenital Pathology Meeting in the Czech Republic 2017, 16.-17.6. 2017, Biopstická laboratoř, Plzeň

Přednáška: Pancreatic analogue solid pseudopapillary neoplasm arising in paratesticular location

**12) 9th International Arkadi M.Rywlin Pathology Slide Seminar Club Symposium
in Anatomic Pathology, 26.-28.6.2017, Krakow, Polsko**

Přednáška: Pancreatic analogue solid pseudopapillary neoplasm of the testis