

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE



Autoreferát k doktorskej dizertačnej práci

**PRAKTICKÁ APLIKÁCIA IMUNOHISTOCHEMICKÝCH A MOLEKULOVO
GENETICKÝCH METÓD V DIFERENCIÁLNEJ DIAGNOSTIKE LÉZIÍ
UROGENITÁLNEHO A GYNEKOLOGICKÉHO TRAKTU.**

**IMPLEMENTATION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC
METHODS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF UROGENITAL AND
GYNECOLOGIC TRACT LESIONS**

MUDr. Ondrej Ondič

Plzeň 2018
Obor patologie

Dizertačná práca bola vypracovaná v prezenčnej forme doktorského študijného programu D4PA5145 PATOLOGIE na Šiklově ústavu patologie LF UK v Plzni.

Uchádzač: **MUDr. Ondrej Ondič**
Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Školiteľ: **Prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.**
Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Predseda oborovej 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

Doc. MUDr. Zdeňka Vernerová, CSc.
Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, Podolí

Autoreferát bol rozoslaný dňa:

Obhajoba dizertačnej práce pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce študijného programu D4PA5145 PATOLOGIE sa koná **dňa** o **hodine v prednáškovej miestnosti Bioptické laboratoře s.r.o.** na ulici Rejskova 855/10, v Plzni.

S dizertačnou prácou sa možno oboznámiť na dekanáte Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň

Obsah

1	Anotácia v slovenskom jazyku.....	2
2	Anotácia v anglickom jazyku.....	3
3	Ciele práce.....	4
4	Výsledky.....	5
4.1	Histomorfologická variabilita endometriózy kože a povrchových makkých tkanív vznikajúcej spontánnej a v súvislosti s jazvou: Štúdia 71 prípadov s dorazom na atypické rysy a typy mulleriánskej diferenciacie.....	5
4.2	Borderline papilárny serózný tumor fimbrií tuby s peritonálnymi implantmi	6
4.3	HPV typizácia ťažkej dysplázie (CIN III) v konizátoch krčka maternice u 38 HPV-vakcinovaných žien.	6
4.4	Genetické testovanie leiomyómov u žien mladších ako 30 rokov môže byť efektívnym skríningom pre syndróm hereditárnej leiomyomatózy a renálneho karcinómu (HLRCC syndróm)	7
4.5	Leiomyómy s deficitom fumarát hydratázy vznikajú v rámci syndrómu i sporadicky.	9
4.6	Bizarná dysplázia krčka maternice.....	10
4.7	Význam bizarných buniek v skríningovej LBC cytológii: prospektívna štúdia 15 prípadov.....	11
5	Záver.....	13
6	Publikácie.....	14
6.1	Publikácie autora, ktoré sú podkladom dizertačnej práce	14
6.2	Ďalšie publikácie autora so vzťahom k téme dizertačnej práce.....	14
6.3	Publikácie autora bez vzťahu k téme dizertačnej práce.....	16
7	Prezentácie na vedeckých konferenciách	18

1 Anotácia v slovenskom jazyku

Dizertačná práca je komentovaným súborom siedmich publikácií uverejnených v anglicky písaných impaktovaných časopisoch. Hlavnou témou je hľadanie optimálnej stratégie využitia imunohistochemických metód a metód molekulovej genetiky pri diagnostike zriedkavých a nových nádorov či podtypov nádorových jednotiek v gynekopatológii a aj v patológii urogenitálneho traktu. Ťažiskovou témou je gynekopatológia. Všeobecnejší úvod je výberovým náčrtom spôsobov akými patológovia môžu aplikovať metódy molekulovej genetiky vo výskume a sú naznačené základné poznatky ku konkrétnym témam. Ciele práce stručne charakterizujú výskumné zámery jednotlivých projektov. Prvý sa zaoberá histomorfologickou „mulleriánskou“ variabilitou kožnej endometriózy. Nasleduje raritná kazuistika borderline papilárneho serózneho tumoru fimbrií tuby s analýzou prítomnosti mutácií génov KRAS, BRAF a p53. Prospektívna longitudinálna štúdia ťažkej dysplázie dlaždicového epitelu (HSIL) krčka maternice u HPV vakcinovaných žien sa snaží odhaliť príčiny tohoto fenoménu. Ďalšie dve štúdie sa zaoberajú incidenciou *fumarát hydratáza (FH)* deficientných leiomyómov maternice a syndrómu hereditárnej leiomyomatózy a renálneho karcinómu (HLRCC) s cieľom prispieť k zlepšeniu diagnostiky a zvýšiť záchytnosť tohoto syndrómu. Napokon je v podobe dvoch publikácií predstavená bizarná dysplázia krčka maternice ako varianta HSIL. Záver je zamyslením nad miestom molekulovej genetiky v práci patológa.

2 Anotácia v anglickom jazyku

This thesis focuses on gynecopathology. It consists of a collection of seven papers published in pathology journals with impact factor. In introduction section it contains selection of examples showing scientific application of molecular genetic methods and current knowledge on individual themes is summarized. Further on the aims of individual research projects are described. The first project comprises histomorphologic study of skin endometriosis addressing „mullerian“ differentiation. A case report of a rare tumor namely borderline papillary serous tumor of the fimbriated end of the fallopian tube follows with molecular genetic analysis of KRAS, BRAF and p53 gene mutation status. Prospective longitudinal study on high grade squamous dysplasia (HSIL) of the cervix in HPV vaccinated women, so called DAV (dysplasia after vaccination), aims to elucidate pathogenesis of this phenomenon. Two other studies focus on incidence of fumarate hydratase deficient leiomyomas of the uterus and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome (HLRCC). The aim of those studies is to improve diagnostic criteria and increase detection rate of the patients with HLRCC syndrome. Finally a new subtype of HSIL namely bizarre cell dysplasia is described in two separate studies. Conclusion remarks contemplate the role of molecular genetics in surgical pathology.

3 Ciele práce

1. Popis histomorfologickej „mulleriánskej“ variability kožnej endometriózy.
2. Popis zvláštneho nádoru – borderline papilárneho serózneho tumoru fimbrií tuby s analýzou prítomnosti mutácií génov KRAS, BRAF a p53.
3. Prospektívna longitudinálna štúdia ťažkej dysplázie dlaždicového epitelu (HSIL) krčka maternice u HPV vakcinovaných žien so snahou odhaliť príčiny tohoto fenoménu.
4. Zlepšenie diagnostiky a zvýšenie záchytnosti HLRCC syndrómu pomocou navrhovaného selektívneho molekulovo genetického skríningu.
5. Posúdenie incidencie *fumarát hydratáza (FH)* deficientných leiomyómov maternice a syndrómu hereditárnej leiomyomatózy a renálneho karcinómu (HLRCC).
6. Histologický popis bizarej dysplázie krčka maternice ako varianty HSIL.
7. Cytologický popis bizarej dysplázie krčka maternice ako varianty HSIL.

4 Výsledky

Výsledky dizertačnej práce sú prezentované siedmi pôvodnými „impaktovanými“ publikáciami uvedenými nižšie, ktoré predstavujú 2 projekty, na ktorých sa autor podieľal čiastočne a 5 originálnych projektov autora.

4.1 Histomorfologická variabilita endometriózy kože a povrchových mäkkých tkanív vznikajúcej spontánnej a súvislosti s jazvou: Štúdia 71 prípadov s dôrazom na atypické rysy a typy mulleriánskej diferenciacie.

(Morphological variations of scar-related and spontaneous endometriosis of the skin and superficial soft tissue: A study of 71 cases with emphasis on atypical features and types of mullerian differentiations)

Práca podáva podrobnú histomorfologickú analýzu atypických rysov a rôznych typov „mulleriánskej“ diferenciacie prítomnej v ložiskách endometriózy kože a povrchových mäkkých tkanív u 71 pacientiek vo veku 22 až 65 rokov (priemerný vek 32 rokov). Plzeňský nádorový register a register konzultácií autorov obsahovali 71 prípadov endometriózy kože a mäkkých tkanív, ktoré boli revidované. Formou telefonicky vyplňovaného dotazníka sa u každej pacientky zisťovali klinické a anamnestické údaje, a to najmä lokalizácia lézie, klinické symptómy a zvolený operačný postup. Histologické hodnotenie bolo zamerané na prítomnosť reaktívnych atypií (23%). Atypické mitózy v žľazovom epiteli boli prítomné v 6% prípadov, ďalej rôzne typy metaplázií: tubálna (61%), oxyfilná (15%), cvočkovitá (10%), mucinózna (4%), papilárna syncytiálna (3%). V stromálnej komponente sme sa zamerali na hľadanie reaktívnych zmien, zmien súvisiacich s graviditou a na zmeny asociované so zvýšenou hladinou progesterónu. Identifikovali sme hladkosvalovú metapláziu (31%), stromálnu endometriózu a elastózu (do 1%), decidualizáciu (1%). Z iných nálezov to boli bunky podobné lipoblastom (15%), degenerované myocyty (10%), prítomnosť špirálových artérií (4%) a prítomnosť veľkých granulovaných lymfocytov (LGL). Záver: Kožná endometrióza môže indukovať neobvyklé reaktívne zmeny v okolitom tkanive a to najmä v tukovom tkanive (bunky podobné lipoblastom) a vo svalovine (degenerácia myocytov), ktoré môžu imitovať malignitu. Novým poznatkom je popis špirálových arteriol endometriálneho typu a veľkých granulovaných lymfocytov (LGL).

4.2 Borderline papilárny serózny tumor fimbrií tuby s peritonálnymi implantmi

(Borderline papillary serous tumor of the fimbriated end of the fallopian tube with peritoneal implants)

Borderline papilárny serózny tumor vajcovodu bol prvýkrát popísaný v roku 1996 Zhengom. Popis bol založený na histologickej podobnosti s identickým tumorom ovária. Jedná sa o raritnú jednotku. V roku 2011 v čase tejto publikácie bolo popísaných iba 8 prípadov, z toho 3 priamo lokalizované vo fimbriách. Klinicky sa u pacientky, ktorú sme identifikovali, prejavovala bolesť v dolnom podbrušku, dyspareunia a dyzúria. Ultrazvukové vyšetrenie identifikovalo adnexálnu masu. Po laparoskopicky vykonanej adnexektómii sa ukázalo, že sa jedná o svetložltobiely lobulizovaný jemne zrnitý tumor cca 7x5x4cm nachádzajúci sa v oblasti fimbrií vajcovodu, bez priameho spojenia s inými okolitými orgánmi. Ďalej boli nájdené neinvazívne implanty v oboch ováriách a na viscerálnom peritoneu. Imunohistochemicky bola zaznamenaná pozitívna expresia Ki67 v menej ako 5% jadier a pozitívna expresia p53 iba fokálne v oblastiach s prejavmi atypie. Tento nádor bol prvý serózny borderline tumor vajcovodu, u ktorého sa zistovala prítomnosť mutácií genu KRAS, BRAF a p53. Do tej doby bola známa iba jediná analýza ploidity iného identifikovaného tumoru s potvrdením diploidného statusu. Analýza aktivačnej mutácie V600 E génu BRAF a aktivačných mutácií génu KRAS prebehla s použitím strip esej kitu a mutačná analýza kódujúcich exonov génu p 53 pomocou PCR. PCR analýza bola vykonaná pomocou primerov dizajnovaných pomocou softvéru Primer 3. V nami popisovanom prípade mutácia žiadneho z génov v rozsahu vyšetrenia nebola identifikovaná. Prognóza tohoto nádoru je neistá. Najdlhšie zdokumentované prežívanie pacientky bolo 6 rokov. Aj keď vyššie spomínané mutácie génu KRAS a BRAF sa v borderline papilárnych seróznych tumoroch nájdu u 50% a 30%, v našom prípade zaznamenané neboli. Anamnéza pacientky bola zaujímavá z dôvodu apendektómie a febrilnej epizódy v druhom puerpériu, čo podporuje hypotézu o význame chronického zápalu v etiopatogenéze tohoto nádoru. V čase publikácie bola otvorená aj otázka možnosti stagingu nádorov fimbrií ako stage 1 (F). Aktuálne je platný staging podľa 8. vydania AJCC z roku 2017. Tumor limitovaný na vajcovod s prítomnosťou nádoru na povrchu vajcovodu (pravdepodobne vrátene fimbrií – pozn. autora) je označený ako pT1c2 (stage group IC2). V prípade prítomnosti implantov v oblasti panvy ide o štádium pT2 (stage group II), so subklasifikáciou pT2a,b, stage group II A,B.

4.3 HPV typizácia ťažkej dysplázie (CIN III) v konizátoch krčka maternice u 38 HPV-vakcinovaných žien.

(HPV typing of high-grade dysplasia (CIN III) in cone biopsies of 38 HPV-vaccinated women)

V našom laboratóriu sme od zavedenia možnosti HPV vakcinácie boli sporadicky konfrontovaní s prípadmi ťažkej dysplázie HSIL (CIN 3) u žien s riadne ukončenou HPV vakcináciou v minulosti. Fenoménom DAV (dysplasia after vaccination) sa doteraz nikto systematicky nezaoberal. Na základe skúseností z nášeho pracoviska sme porovnávali HPV typy prítomné v konizátoch s HSIL u HPV vakcinovaných žien oproti publikovanému spektru HPV typov prítomných v cervikálnych HSIL léziách českej populácie. Hľadali sme faktory asociované s vývojom cervikálnej dysplázie po HPV vakcinácii. Křížové vyhľadávanie v databáze nášho pracoviska z rokov 2006 - 2012 identifikovalo 38 pacientiek, u ktorých po riadne ukončenej anti-HPV vakcinácii bola histologicky potvrdená lézia HSIL v konizáte krčka maternice. Z reprezentatívneho parafínového bloku sme u týchto pacientiek následne vykonali HPV typizáciu 3 rozličnými metódami a pomocou HPV DNA ISH. Štatistické hodnotenie prebehlo pomocou Fisher exact testu pre porovnávanie prevalencie jednotlivých HPV typov programom STATA/1C10.1. Zistili sme že 1/3 žien bola v čase vakcinácie staršia ako doporučovaný vekový limit 26 rokov pre aplikáciu vakcíny. U 7 z týchto pacientiek bola použitá kvadrivalentná vakcína a u 5 bivalentná vakcína. Celkovo 37 (97%) prípadov vzniklo u žien starších ako 17 rokov v čase ukončenia vakcinácie. Všetky konizácie boli vykonané do 3 rokov od ukončenia vakcinácie. Väčšina z nich (28 prípadov) do 2 rokov. 7 krát (18%) boli pacientky konizované do roka od ukončenia vakcinácie. Je pozoruhodné, že 78% prípadov sa vyznačovalo tým, že pacientky mali v anamnéze aspoň 1 abnormálny nález skriningovej gynekologickej cytológie. U 6 pacientiek, ktoré mali negatívnu anamnézu skriningovej cytológie sme 5 krát cytologický nález revidovali na abnormálny. HPV typizácia bola úspešná u 33 pacientiek. Z toho v 2/3 prípadov (67%; 22/33) sme identifikovali HPV typ 16. Porovnanie spektra HPV typov nepreukázalo rozdiely v prevalencii jednotlivých typov. Ekologický shift HPV typov v populácii vakcinovaných pacientiek s dyspláziou sme nepozorovali. Závěry štúdie svedčia pre potrebu pokračujúceho cervikálneho skriningu aj u HPV vakcinovaných žien. Ukazuje sa potreba kompetentnej osvetu a kompetentného poradenstva ohľadne HPV vakcinácie u žien starších ako 18 rokov.

4.4 Genetické testovanie leiomyómov u žien mladších ako 30 rokov môže byť efektívnym skriningom pre syndróm hereditárnej leiomyomatózy a renálneho karcinómu (HLRCC syndróm)

(Genetic testing of leiomyoma tissue in women younger than 30 years old might provide an effective screening approach for the hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome (HLRCC))

Zárodokná heterozygotná mutácia génu pre fumarát hydratázu (FH) bola nedávno identifikovaná ako príčina vrodenej dispozície k leiomyómom maternice a kože a niekoľkým typom renálnych karcinómov – syndróm hereditárnej leiomyomatózy a karcinómov z renálnych buniek (HLRCC) syndróm. Tento genetický defekt bol pôvodne popísaný u 25 fínskych probandov. Asociácia s renálnym karcinómom nie je dobre definovaná. Penetrancia tohto symptómu je nízka a nie je presne stanovená. Dlhodobé sledovanie pacientov s identifikovaným HLRCC syndrómom

je jediným preventívnym opatrením. Identifikácia týchto pacientov v populácii je komplikovaná a nie je vyriešená. Navrhli sme špecifický cielený skriningový protokol pre vyhľadávanie symptomatických pacientiek. V tejto štúdií sme overovali jeho efektivitu. V rámci českej nemocnice univerzitného typu sme retrospektívne za obdobie troch rokov 2010-2012 identifikovali 140 pacientiek, ktoré boli operované pre symptomatický leiomyóm vo veku menej ako 40 rokov. Pilotnú skupinu predstavovalo 14 pacientiek (10%) operovaných pre symptomatický leiomyóm vo veku menej ako 30 rokov (s priemerným vekom 28 rokov, v rozsahu 23-30 rokov). Revidovali sme histologické preparáty každého prípadu a hľadali sme histomorfologické rysy, ktoré sú považované za špecifické pre HLRCC asociovaný leiomyóm (veľké eozinofilné jadierka s perinukleolárnym haló na pozadí celulárneho alebo epiteloidného leiomyómu, eozinofilné globuly, fibrilárna cytoplazma, tenké rohaté cievy.) Reprezentatívny parafínový bloček bol použitý pre imunohistochemické a molekulovo genetické vyšetrenie. V pozitívnych prípadoch sme po informovanom súhlase pacientky odobrali periférnu krv pre potvrdenie germinálnej mutácie. Imunohistochemicky sme vyšetrovali expresiu antigénu 2SC. Bola použitá nedávno popísaná nekomerčná protilátka 2SC v riedení 1 ku 2000 a pre hodnotenie expresie fumarát hydratázy bola použitá komerčná protilátka. Hodnotenie imunohistochemickej expresie antigénov vykonal jeden z autorov bez znalosti klinických údajov a výsledkov molekulovo genetických vyšetrení. Mutačná analýza génu fumarát hydratázy bola vykonaná s použitím in-house primerov, z reprezentatívneho parafínového bločku a následne v pozitívnych prípadoch aj z periférnej krvi. Bola vykonaná mutačná analýza všetkých kódujúcich exónov FH génu Sangerovým sekvenovaním. PCR bola vykonaná s použitím in-house primerov. PCR produkty sa overovali na 2% agarovom gély elektroforézou. Analýza pozitívnych vzoriek bola opakovaná. Stratu heterozygoty lokusu 1q43 sme zisťovali za použitia sady 6 STR markerov v okolí FH génu. Sekvencie primerov boli získané z databázy National centre for biotechnology informations probe. PCR produkty boli analyzované na agarózovom gély. Vzorku sme považovali za pozitívnu pre LOH ak bol konečný pomer peakov pre alely FH génu v nádorovom a nenádorovom tkanive viac ako 1,5 alebo menej ako 0,66. Identifikovali sme dve pacientky s germinálnou mutáciou FH génu. Prvá identifikovaná pacientka mala v čase diagnózy 27 rokov a syndróm sa prezentoval desiatkami leiomyómov, ktoré výrazne malformovali maternicu. Pacientka bola zaradená do dlhodobého monitorovacieho programu a genetické testovanie bolo doporučené všetkým členom rodiny. U druhej pacientky bolo podľa ultrazvukového vyšetrenia v maternici 6-7 leiomyómov od priemeru 11 mm do 55 mm. Napriek zmenám maternice spôsobených myómami pacientka vo veku 32 rokov porodila zdravé dieťa. Nádor obličky u nej prítomný nebol. Bola zaradená do dispenzárnej starostlivosti s ultrazvukom obličiek 1x ročne a členom rodiny bolo navrhnuté genetické testovanie. Záver: Vzhľadom na raritnosť syndrómu a náklady spojené s jeho diagnostikou navrhujeme cielený molekulovo genetický skrining u žien so symptomatickými leiomyómami vo veku menej ako 30 rokov. Podkladom je fakt, že tieto leiomyómy vo veľkej väčšine prípadov predchádzajú možnému vzniku renálnych karcinómov, ktoré možno pri dispenzárnej starostlivosti včas identifikovať. Histomorfologické znaky HLRCC leiomyómu boli prítomné iba u jednej z dvoch identifikovaných pacientiek. Imunohistochemická analýza podľa našich skúseností rovnako dokázala identifikovať iba jednu pacientku a tak zlatým diagnostickým štandardom zostáva molekulovo genetická analýza mutácie FH génu. Podľa našich skúseností prítomnosť mnohopočetných leiomyómov u ženy pod 30 rokov, ktoré sú symptomatické a vedú minimálne k myomektómii, alebo identifikácia leiomyómu so simultánnou prítomnosťou všetkých histologických znakov HLRCC asociovaného leiomyómu by mala viesť k podozreniu na možnosť,

že sa u danej pacientky jedná o HLRCC syndróm. Zavedenie akéhokoľvek skriningového protokolu pre HLRCC syndróm do praxe patológov ostáva otvorenou otázkou.

4.5 *Leiomyómy s deficitom fumarát hydratázy vznikajú v rámci syndrómu i sporadicky.*

(Fumarate Hydratase-deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings)

Syndróm HLRCC známy ako Reedov syndróm je autozómovo dominantne dedičný nádorový syndróm charakterizovaný inaktivačnou mutáciou génu pre fumarát hydratázu (FH), ktorý je lokalizovaný na chromozóme 1 (1q42.3 – q43). Pacienti s HLRCC syndrómom sú predisponovaní k vzniku kožných leiomyómov, leiomyómov maternice a najzávažnejšie je to, že u niektorých z nich dochádza k vzniku zvláštneho agresívneho typu renálneho karcinómu. Vyhľadávanie pacientov s HLRCC syndrómom je problematické vzhľadom k nízkej incidencii a penetrancii tohoto syndrómu. Pri spornej senzitivite histologických znakov popísaných u HLRCC asociovaného leiomyómu by imunohistochemické (IHC) vyšetrenie leiomyómov mohlo byť vhodným doplnkom diagnostického algoritmu. Hodnotenie významu FH IHC je predmetom tejto štúdie. Bola použitá metóda tissue array. Z celkového množstva 1052 vyšetovaných leiomyómov bolo 25 so stratou expresie FH. Následné vyšetrenie z celého klasického parafínového rezu absenciu expresie FH potvrdilo v 12 prípadoch. Z toho vyplýva, že 1 % leiomyómov sú FH deficientné leiomyómy. Prítomnosť mnohopočetných leiomyómov bola v čase diagnózy potvrdená u 4 pacientiek. Sangerovým sekvenovaním bola potvrdená mutácia FH génu u 6 pacientiek. Zistili sme, že IHC identifikácia FH deficientných leiomyómov môže byť dôležitou pomôckou v diagnostike HLRCC syndrómu, ale jej význam nemožno preceňovať, pretože má obmedzenú senzitivitu i špecificitu. Napríklad u 11 leiomyómov od 5 pacientiek s potvrdeným HLRCC syndrómom bola strata expresie FH zaznamenaná u 10 leiomyómov. Okrem toho 1 tumor pacientky s geneticky potvrdenou mutáciou FH génu pozitívne exprimoval FH imunohistochemicky. Limitom tejto štúdie bolo, že Sangerovo sekvenovanie a MPS (masívne paralelné sekvenovanie) prebehlo z DNA extrahovanej z archivovaných parafínových blokov a nevykonalo sa MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), takže sme nemohli identifikovať rozsiahle delécie, ktoré nie sú u HLRCC syndrómu zriedkavé. Incidencia FH deficientných leiomyómov je podľa našich zistení cca 1% . Žiadna z pacientiek nemala v tejto štúdii zárodočnú mutáciu FH génu, ale jednalo sa iba o somatickú mutáciu. Z toho vyplýva, že incidencia HLRCC syndrómu v bežnej populácii je naozaj nízka. Z praktického hľadiska sa teda zdá, že IHC detekcia FH deficientného leiomyomu rozhodne neznamená, že sa jedná o HLRCC asociovaný leiomyóm. Doporučenie genetického poradenstva je namieste až po potvrdení zárodočnej mutácie metódami molekulovej genetiky, alebo pri zistení ďalších príznakov HLRCC syndrómu, ako je osobná alebo rodinná anamnéza kožných leiomyómov, renálneho karcinómu, alebo leiomyómov maternice so vznikom v mladom veku. Použitie histologických znakov pre HLRCC asociovaný leiomyóm je limitované. Senzitivitu a špecificitu IHC vyšetrovania by mohlo zvýšiť paralelné hodnotenie overexpresie antigénu S-(2-succino)- cystein (2SC). Táto je však zatiaľ

komerčne nedostupná. Záver: 1% neselektovaných leiomyómov maternice prezentuje stratu expresie FH. Väčšina je asociovaná so somatickou mutáciou FH génu a morfológicky môže vykazovať niektoré znaky zodpovedajúce HLRCC asociovanému leiomyómu. Genetické testovanie týchto pacientiek na HLRCC syndróm pri absencii ďalších klinických faktorov asociovaných s HLRCC syndrómom, ako je rodinná anamnéza, kožné leiomyómy, renálny karcinóm a symptomatické leiomyómy v mladom veku nie je doporučované. Veríme, že prospektívne zisťovanie deficitu FH v leiomyómoch má význam pre následnú klinickú úvahu o možnej asociácii s HLRCC syndrómom.

4.6 Bizarná dysplázia krčka maternice

(Bizarre cell dysplasia of the cervix)

Väčšina dysplastických lézií dlaždicového epitelu krčka maternice je ľahko klasifikovateľná v súlade s WHO 2014 ako LSIL, alebo HSIL. Malá časť z nich je však diagnosticky problematická hlavne z dôvodu, že sa jedná o metaplastický fenotyp alebo nízky dysplastický epitel, ktorý sa ťažko hodnotí. Okrem toho existuje ďalšia morfológická varianta s obsahom mnohojadrových a bizarných buniek. Bizarná dysplázia nikdy nebola cieľe a konzistentne popísaná. Čiastočný popis sa objavuje v roku 2007 rámci Parkovho popisu dysplázie nízkeho stupňa. Cieľom tejto práce je cieleň histologický a imunohistochemický popis bizarnej dysplázie a hľadanie nožnej asociácie s infekciou HPV alebo inými non-HPV DNA vírusmi. Štúdia je založená na revízií a hodnotení 29 konizátov obsahujúcich dysplastický dlaždicový epitel s bizarnými bunkami. Tieto prípady boli získané ako náhodné prípady z rutinej biopsie do roku 2011 a systematické retrospektívne prehládavanie konizátov z roku 2013 až 2015 prinieslo ďalších 24 prípadov. U každej pacientky sme získavali demografické údaje, revidovali sme preparáty skriningovej cytológie a v tkanive z vybraného reprezentatívneho parafínového bloku sme doplnili imunohistochemické vyšetrenie expresie antigénu p16 a K67 a boli použité metódy molekulovej genetiky (PCR, HPV DNA *in situ* hybridizácia). Bizarnú dyspláziu sme definovali ako podtyp ťažkej dysplázie (HSIL) charakterizovaný prítomnosťou individuálnych bizarných buniek nerovnomerne rozložených v celej šírke dysplastického epitelu. Bizarné bunky sú charakterizované veľkosťou a tvarom podobným superficiálnym dlaždicovým bunkám dlaždicového epitelu v normálnom ektocervixe, ďalej anizonukleózou a mnohojadrovosťou s prekrývaním sa hyperchrómnych alebo aj ojedinele hypochrómnych jadier, čo vedie k nukleomegálii s bizarným tvarom jadier, ktorý niekedy pripomína atramentové machule. Z 231 konizátov krčka maternice obsahujúcich ťažkú dyspláziu (HSIL) bizarná dysplázia bola prítomná v 29 prípadoch s priemerným vekom pacientiek 33,6 rokov. Bizarná dysplázia bola spojená s konvenčnou ťažkou dyspláziou v 18 prípadoch a z blandným typom ťažkej dysplázie (tak ako bol nedávno popísaný skupinami autorov Park a Kitahara, ktorý ju označil ako „deceiving dysplasia“) v 10 prípadoch. V jednom prípade sme bizarnú dyspláziu zastihli i s extenziou do endocervikálnych krýpt. Vo všetkých prípadoch bola imunohistochemicky prítomná bloková pozitivita expresie antigénu p16. *In situ* hybridizačný signál bol hodnotiteľný v 12 prípadoch takto: Integrovaný typ bodkovitého signálu bol zaznamenaný v bizarných bunkách iba v 3 prípadoch, keď sa tieto bunky nachádzali v dolnej tretine dysplastického

epitelu. Difúzny typ signálu epizomálneho typu bol zaznamenaný v bizarných bunkách pokiaľ sa nachádzali v horných dvoch tretinách dysplastického epitelu. Podľa našich zistení je bizarná dysplázia významne častejšie asociovaná s prítomnosťou HPV typu 16, v porovnaní s českou populáciou podľa výsledkov štúdie pražských autorov obsahujúcej skupinu 311 pacientiek. Rovnaký výsledok sme získali i v porovnaní s kontrolnou skupinou 49 HSIL lézií nevýberových konizátov vyšetrených na našom pracovisku. Asociácia s non-HPV DNA vírusmi bola zaznamenaná iba v jedinom prípade, kedy sme zaznamenali koinfekciu vírusom HHV 6. Jednalo sa o imunokompromitovanú pacientku dlhodobo liečenú kortikosteroidmi pre Crohnovu chorobu. Vzťah s inými non-HPV vírusmi sme nezaznamenali. Bizarná dysplázia je identifikovateľná približne v 13% konizátov s ťažkou dyspláziou. Nie je rozdiel v priemernom veku pacientiek v porovnaní s konvenčnou ťažkou dyspláziou. Tento typ dysplázie má potenciál endocervikálnej extenzie. Správna identifikácia bizarnej dysplázie by mohla prispieť k spresňovaniu diagnostiky cervikálnych dysplázií, najmä v malých vzorkách a takisto by mohla podporiť vznik longitudinálnych štúdií, ktoré by ďalej presnejšie určili biologické vlastnosti bizarnej dysplázie a to najmä jej riziko progresie v porovnaní s konvenčnou ťažkou dyspláziou. Na základe unikátnych histologických a cytologických charakteristík a asociácie s infekciou HPV 16 si myslíme, že bizarná dysplázia reprezentuje špecifickú variantu HSIL.

4.7 Význam bizarných buniek v skriningovej LBC cytológii: prospektívna štúdia 15 prípadov

(Significance of bizarre cells in cervical screening liquid-based cytology: A prospective study of 15 cases)

V LBC (liquid based cytology) preparátoch skriningovej gynekologickej cytológie sú niekedy prítomné objemné mnohoadrové bunky dlaždicového pôvodu, veľkosťou zodpovedajúce superficiálnej vrstve dlaždicového epitelu krčka maternice, so zväčšenými jadrami prezentujúce bizarné tvary jadier a napodobujúce atramentové machule. Podľa 3. edície Bethesda klasifikácie z roku 2014 tieto bunky patria do kategórie LSIL (ľahká dysplázia dlaždicového epitelu). Táto práca popisuje prospektívny zber prípadov, ktoré na úrovni LBC obsahujú bizarné bunky, s následou histologickou, alebo cytologickou koreláciou. Na základe revízie materiálov sme sa pokúsili určiť význam cytologického nálezu bizarných buniek pre praktickú cytologickú diagnostiku a pre manažment pacientiek s týmto nálezom. V rámci gynekologického skriningu s využitím LBC a systému ThinPrep s asistovaným počítačovým vyhodnocovaním obrazu sme identifikovali 15 prípadov s prítomnosťou bizarných buniek. Súčasne sem vykonali detekciu mRNA alebo DNA HPV so zbytkového LBC materiálu metódou Aptima (Hologic), alebo Digene Hybrid Capture (Qiagen, Hildenberg, Germany). U všetkých 15 pacientiek sme potvrdili prítomnosť vysoko-rizikových typov HPV. V 10 z 15 prípadov bol nález hodnotený ako ASC-H so sekundárnou diagnózou LSIL. V 5 z 15 prípadov bol cytologický záver HSIL. U všetkých pacientiek sme doporučili histologické overenie cytologického nálezu. Následná histologická verifikácia v podobe punch biopsie, konizácie, alebo hysterektómie bola vykonaná u 13 prípadov v rozpätí 1 až 11 mesiacov od cytologického odberu. 10 krát sa

diagnóza HSIL potvrdila a prítomnosť bizarných buniek bola zistená v 5 prípadoch. U ďalších 3 pacientiek sa jednalo o LSIL. Cytologické sledovanie gynekológ zvolil u 2 pacientiek. Záver: Identifikácia bizarných buniek v skriningovej LBC je relatívne jednoduchá a rýchla. Prispieva k presnosti a rýchlosti gynekologického cytologického skriningového vyšetrenia. Podľa našich skúseností cytologický nález bizarných buniek koreluje s histologickým nálezom HSIL v 77 % prípadov. Preto navrhujeme aby sa takéto cytologické nálezy hodnotili ako ASC-H so sekundárnou diagnózou LSIL, na rozdiel od aktuálneho doporučenia hodnotiť takéto nálezy ako LSIL. BCD ako špecifický podtyp HSIL môže za istých okolností slúžiť ako vysvetlenie diskordantných prípadov cytologického nálezu LSIL a následnej histologickej diagnózy HSIL.

5 Záver

Skúsenosti z práce na jednotlivých projektoch ukazujú, že v dnešnej dobe je nevyhnutná úzka spolupráca patológa a molekulárneho genetika. Šírka ponuky metód molekulovej genetiky vedie k subšpecializácii i v rámci tohoto oboru a možnosti ktoré sa patológom vďaka metódam molekulovej genetiky otvárajú sú nesmierne široké. To, či ich patológ dokáže efektívne využiť a výsledkom budú informácie s praktickým významom pre diagnostiku a liečbu pacientov, podľa môjho názoru v prvom rade závisí na uvedomení si hraníc oboru patologická anatómia a na ochote vstúpiť s rešpektom do dlhodobého dialógu s erudovanými genetikmi. V tejto atmosfére možno očakávať, že vzájomná diskusia prinesie identifikáciu správnej metódy, správnych pacientov a tkanív, ktoré touto metódou možno efektívne vyšetrovať. V rámci oboru patologická anatómia následne dochádza k výraznému prehĺbovaniu a k získavaniu nových poznakov. Výrazne stúpa význam a cena tkaniva, ktoré patológ spracováva. Enormne sa zvyšujú nároky na vzdelanie patológa. Objavuje sa výrazná tendencia požiadavky na zvyšovanie komunikačných schopností, pretože do ustáleného komunikačného okruhu, ktorý zahŕňa histologické a imunohistochemické laboratórium, klinika a pacienta vstupuje ďalší významný partner - molekulový genetik. Vzhľadom na cenu metód molekulovej genetiky stále existuje veľký priestor pre imunohistochémiu a hľadanie korelačných vzťahov medzi expresiou antigénu a prítomnosťou mutácie konkrétneho génu alebo inej hrubej chromozómovej aberácie. Takéto nálezy a koreláty môžu mať obrovský finančný efekt. Použitie imunohistochemie v špecifickej reflexnej aplikácii niekedy umožňuje selektovať vzorky, ktoré budú následne potvrdzované metódami molekulárnej genetiky s výraznou úsporou finančných prostriedkov. Máme tak možnosť vo väčšom merítke poskytovať pacientom a ich ošetrojúcim lekárom diagnózy s presnejšími charakteristikami nádorov a prispievať k výberu kandidátov vhodných pre ciele liečbu.

6 Publikácie

6.1 Publikácie autora, ktoré sú podkladom dizertačnej práce

1. Kazakov DV, Ondic O, Zamecnik M, Shelekhova KV, Mukensnabl P, Hes O, Dvorak V, Michal M. Morphological variations of scar-related and spontaneous endometriosis of the skin and superficial soft tissue: a study of 71 cases with emphasis on atypical features and types of mullerian differentiations. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):134-146.
2. Ondic O, Kalis V, Sima R. Borderline papillary serous tumor of the fimbriated end of the fallopian tube with peritoneal implants. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Nov;37(11):1702-5.
3. Ondič O., Kašpírková J., Májek O., Kinkorová I. HPV typing of high-grade dysplasia (CIN III) in cone biopsies of 38 HPV-vaccinated women. *Virchows Archiv*, January 2014, Volume 464, Issue 1, pp 79-83.
4. 17. Martínek P, Grossmann P, Hes O, Bouda J, Eret V, Frizzell N, Gill AJ, Ondič O. Genetic testing of leiomyoma tissue in women younger than 30 years old might provide an effective screening approach for the hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome (HLRCC). *Virchows Arch.* 2015 Aug;467(2):185-91.
5. Harrison WJ, Andrici J, Maclean F, Madadi-Ghahan R, Farzin M, Sioson L, Toon CW, Clarkson A, Watson N, Pickett J, Field M, Crook A, Tucker K, Goodwin A, Anderson L, Srinivasan B, Grossmann P, Martinek P, Ondič O, Hes O, Trpkov K, Clifton-Bligh RJ, Dwight T, Gill AJ. Fumarate Hydratase-deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings. *Am J Surg Pathol.* 2016 May;40(5):599-607. doi: 10.1097/PAS.0000000000000573.
6. Ondič O, Ferko R, Kašpírková J, Švajdler M Jr, Rýchly B, Talarčík P, Bouda J, Michal M. Bizarre cell dysplasia of the cervix. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Feb;43(2):345-351. doi: 10.1111/jog.13196.
7. Ondič O, Ferko R, Kičínová J, Bouda J, Kinkorová-Luňáčková I, Kupcová L, Zúchová M, Chytra J, Waloschek T, Tůmová Bartošková M, Alaghebandan R, Němcová J. Significance of bizarre cells in cervical screening liquid-based cytology: A prospective study of 15 cases. *Cytopathology.* 2018 Feb;29(1):58-62. doi: 10.1111/cyt.12494.

6.2 Ďalšie publikácie autora so vzťahom k téme dizertačnej práce

1. Bartakova A, Ondic O, Presl J, Vlasak P, Bouda J. Oligodendroglioma originating in mature cystic teratoma. *J Obstet Gynaecol*. 2015 Oct 14:1-2.
2. 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. "Mucin"-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of seven cases. *Virchows Arch*. 2016 Jul;469(1):71-80. doi: 10.1007/s00428-016-1936-7.
3. Ulamec M, Skenderi F, Trpkov K, Kruslin 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. Solid papillary renal cell carcinoma: clinicopathologic, morphologic, and immunohistochemical analysis of 10 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2016 Aug;23:51-7. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.04.008.
4. Pivovarcikova K, Pitra T, Vanecek T, Alaghebandan R, Gomolcakova B, Ondic O, Peckova K, Rotterova P, Hora M, Dusek M, Michal M, Hes O. Comparative study of TERT gene mutation analysis on voided liquid-based urine cytology and paraffin-embedded tumorous tissue. *Ann Diagn Pathol*. 2016 Oct;24:7-10. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.06.002.
5. Švajdler M, Michal M, Dubinský P, Švajdler P, Ondič O, Michal M. Endometrial Endometrioid Carcinoma With Large Cystic Growth Configuration and Deceptive Pattern of Invasion Associated With Abundant Nodular Fasciitis-like Stroma: A Unique Hitherto Unreported Histology in Endometrioid Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2016 Nov;23(6):381-384.
6. 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. Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Feb;25(2):117-121. doi: 10.1097/PAI.0000000000000262.
7. Alaghebandan R, Stehlik J, Trpkov K, Magi-Galluzzi C, Condom Mundo E, Pane Foix M, Berney D, Sibony M, Suster S, Agaimy A, Montiel DP, Pivovarcikova K, Michalova K, Daum O, Ondic O, Rotterova P, Dusek M, Hora M, Michal M, Hes O. Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2017 Aug;29:17-22. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.007.
8. 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. Warthin-like papillary renal cell carcinoma: Clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 11 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2017 Apr;27:48-56. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.01.005.
9. 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. Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology,

immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2017 Feb;26:23-30. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.10.007.

10. Ondič O, Šidlová H, Alaghebandan R. Claudin-4 Expression is Associated With Survival in Ovarian Cancer But Not With Chemotherapy Response. *Int J Gynecol Pathol.* 2018 May 10. doi: 10.1097/PGP.0000000000000517.

11. Ondič O, Alaghebandan R. Response to: High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) of the cervix with bizarre cytological appearances ('pleomorphic HSIL'). *Pathology.* 2018 Apr;50(3):369-370. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.023.

12. Tanas Isikci O, He H, Grossmann P, Alaghebandan R, Ulamec M, Michalova K, Pivovarcikova K, Montiel DP, Ondic O, Daum O, Prochazkova K, Hora M, Michal M, Hes O. Low-grade spindle cell proliferation in clear cell renal cell carcinoma is unlikely to be an initial step in sarcomatoid differentiation. *Histopathology.* 2018 Apr;72(5):804-813. doi: 10.1111/his.13447

13. Petersson F, Martinek P, Vanecek T, Pivovarcikova K, Peckova K, Ondic O, Perez-Montiel D, Skenderi F, Ulamec M, Nenutil R, Hora M, Svoboda T, Rotterova P, Dusek M, Michal M, Hes O. Renal Cell Carcinoma With Leiomyomatous Stroma: A Group of Tumors With Indistinguishable Histopathologic Features, But 2 Distinct Genetic Profiles: Next-Generation Sequencing Analysis of 6 Cases Negative for Aberrations Related to the VHL gene. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Mar;26(3):192-197. doi: 10.1097/PAI.0000000000000410.

14. Rotterova P, Martinek P, Alaghebandan R, Prochazkova K, Damjanov I, Rogala J, Suster S, Perez-Montiel D, Alvarado-Cabrero I, Sperga M, Svajdler M, Michalova K, Pivovarcikova K, Daum O, Hora M, Dusek M, Ondic O, Stehlikova A, Michal M, Hes O. High-grade renal cell carcinoma with emperipolesis: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular-genetic analysis of 14 cases. *Histol Histopathol.* 2018 Mar;33(3):277-287. doi: 10.14670/HH-11-925.

6.3 *Publikácie autora bez vzťahu k téme dizertačnej práce*

1. Švajdler M Jr, Mezencev R, Kašpírková J, Kacerovská D, Kazakov DV, Ondič O, Michal M. Human papillomavirus infection and p16 expression in the immunocompetent patients with extragenital/extraungual Bowen's disease. *Diagn Pathol.* 2016 Jun 24;11(1):53. doi: 10.1186/s13000-016-0505-3.

2. Švajdler M Jr, Kašpírková J, Hadravský L, Laco J, Dubinský P, Straka L, Ondič O, Michal M, Skálová A. Origin of cystic squamous cell carcinoma metastases in head and neck lymph nodes: Addition of EBV testing improves diagnostic accuracy. *Pathol Res Pract.* 2016 Jun;212(6):524-31. doi: 10.1016/j.prp.2016.03.002.

3. Švajdler M Jr, Mezencev R, Kašpírková J, Kacerovská D, Kazakov DV, Ondič O, Michal M. Human Papillomavirus Infection and p16 Expression in

Extragenital/Extraungual Bowen Disease in Immunocompromised Patients. *Am J Dermatopathol.* 2016 Oct;38(10):751-7. doi: 10.1097/DAD.0000000000000530.

4. Svajdler M Jr, Kaspirkova J, Mezencev R, Laco J, Torday T, Dubinsky P, Straka L, Ondic O, Michal M, Skalova A. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic eastern european population. *Neoplasma.* 2016;63(1):107-14. doi: 10.4149/neo_2016_013.

5. 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 Apr;33:23-29. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.11.008.

7 Prezentácie na vedeckých konferenciách

102th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, March 2 - 8, 2013, Baltimore, MD, USA

Poster: Ondrej O., Kašpírková J. Cervical Conisation for High Grade Dysplasia (CIN III) in 38 HPV Vaccinated Women.

104th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, March 21-27, 2015, Hynes Convention Centre, Boston, MA, USA

Poster: Kašpírková J., Ondič O., Michal M. Bizarre Cell dysplasia of the Cervix.

105th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology's , March 12-18, 2016 in Seattle, WA.

Poster:Kašpírková J, Gomolčáková B, Ondič O., Michal M. The Assessment of Potential Biomarkers of Disease Progression in High Grade Squamous Cervical Lesions. Promoter Methylation Analysis of Selected Tumour-Suppressor Genes and Viral/Microbial Co-Infection".

EAU 16th Central European Meeting, 7.-8.10.2016, Vienna, Austria

Poster: Pitra T, Pivovarcikova K, Vanecek T, Alaghebandan R, Gomolcakova B, Ondic O, Peckova K, Rotterova P, Hora M, Michal M, Hes O. Comparative study of TERT gene mutation analysis on voided liquid-based urine cytology and paraffin-embedded tumorous tissue.

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: Alaghebandan R, Stehlik J, Trpkov K, Magi-Galluzzi C, Foix MP, Berney D, Sibony M, Suster S, Agaimy A, Montiel DP, Pivovarcikova K, Michalova K, Daum O, Ondic O, Rotterova P, Michal M, Hes O. Programmed Death-1 (PD-1) Receptor/PD-1 Ligand (PD-L1) Expression in Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma.

Poster: Michalova K, Steiner P, Perez Montiel D, Sperga M, Suster S, Alaghebandan R, Pivovarcikova K, Daum O, Ondic O, Rotterova P, Hora M, Michal M, Hes O. Chromosomal Aberration Pattern in Oncocytic Papillary Renal Cell Carcinoma: Analysis of 28 Cases.

Poster: Isicki OT, He H, Grossmann P, Alaghebandan 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

Poster: Jana Kaspírková, Jana Cimická, Barbora Gomolčáková, Ondrej Ondič, Michal Michal. mRNA-Based HPV Test Provides with More Accurate Genotyping Results for HPV16/18/45 Than DNA-Based HPV Test in Cervical Cancer Screening.

107th Annual Meeting of the United States & Canadian Academy of Pathology, March 17-23, 2018, Vancouver Convention Centre, Vancouver, BC, Canada

Poster: Ondič O., Němcová J., Gomolčáková B., Švajdler M., Májek O., Alaghebandan R., Michal M. The Role of Methylation Silencing of Tumor Suppressor Genes in Cervical HSIL: a Cytologic-Histologic Correlation study.

Poster: Ondič O., Němcová J., Černá K., Alaghebandan R.. A Possible New Way of Dividing Cervical HSIL Based on the Presence of Diffuse-Type Signal in Dysplastic Epithelium Using HPV DNA or mRNA In Situ Hybridisation Study.