

UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE



MORFOLÓGIA, IMUNOHISTOCHÉMIA A MOLEKULOVÁ
GENETIKA V DIAGNOSTIKE VYBRANÝCH NEOPLÁZIÍ
MORPHOLOGY, IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND MOLECULAR
GENETICS IN THE DIAGNOSIS OF SELECTED NEOPLASMS

HABILITAČNÁ PRÁCA

MUDr. Marián Švajdler, Ph.D.

PLZEŇ 2022

Vyhlásenie

Čestne vyhlasujem, že som habilitačnú prácu vypracoval samostatne a že som uviedol a citoval všetky použité zdroje.

Súhlasím s trvalým uložením elektronickej verzie práce v databáze UK LF Plzeň ako aj s možnosťou zapožičania tlačenej verzie tejto práce.

V Plzni 20.4.2022

MUDr. Marián Švajdler, Ph.D.

OBSAH

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK.....	7
ÚVOD.....	8
SÚBOR KOMENTOVANÝCH PUBLIKÁCIÍ.....	10
1. Nádory oblasti hlavy a krku.....	11
1.1. Mammary analog secretory carcinoma of salivary glands: A report of 2 cases with expression of basal/myoepithelial markers (calponin, CD10 and p63 protein).....	11
1.2. Origin of cystic squamous cell carcinoma metastases in head and neck lymph nodes: Addition of EBV testing improves diagnostic accuracy.	12
1.3. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic Eastern European population.	12
1.4. Significance of transcriptionally-active high-risk human papillomavirus in sinonasal squamous cell carcinoma: Case series and a meta-analysis.	12
1.5. HPV-asociované karcinómy hlavy a krku: Aktualizácia poznatkov a odporúčania pre prax.	12
1.6. Solitary fibrous tumors of the head and neck region revisited: A single-institution study of 20 cases and review of the literature.	14
2. Nádory mäkkých tkanív.....	15
2.1. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor revisited: all tumors manifest typical morphologic features of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, further suggesting 2 morphologic variants of a single entity.....	15
2.2. Dysplastic Lipoma: A Distinctive Atypical Lipomatous Neoplasm With Anisocytosis, Focal Nuclear Atypia, p53 Overexpression, and a Lack of MDM2 Gene Amplification by FISH; A Report of 66 Cases Demonstrating Occasional Multifocality and a Rare Association With Retinoblastoma.....	16
2.3. S100 and CD34 positive spindle cell tumor with prominent perivascular hyalinization and a novel NCOA4-RET fusion.....	17
2.4. Fibro-osseous pseudotumor of digits and myositis ossificans show consistent COL1A1-USP6 rearrangement: a clinicopathological and genetic study of 27 cases.	18
2.5. EWSR1-PATZ1-rearranged sarcoma: a report of nine cases of spindle and round cell neoplasms with predilection for thoracoabdominal soft tissues and frequent expression of neural and skeletal muscle markers.....	19
2.6. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor and PRDM10-rearranged soft tissue tumor are overlapping entities: a comprehensive study of 20 cases.	20
3. Nádory centrálného nervového systému.....	21
3.1. Gliosarcoma with alveolar rhabdomyosarcoma-like component: Report of a case with a hitherto undescribed sarcomatous component.	21

3.2.	SOX10 and Olig2 as a negative markers for the diagnosis of ependymomas: An immunohistochemical study of 98 glial tumors.....	22
3.3.	On ependymomas and SOX10.	22
3.4.	Novinky vo WHO klasifikácii nádorov centrálného nervového systému 2016 – 1. časť: Difúzne infiltrujúce gliómy.	24
3.5.	Novinky ve WHO klasifikaci nádorů centrálního nervového systému 2016 - 2. část: Embryonální nádory CNS a ostatní skupiny nádorů (kromě difúzních gliomů).	24
3.6.	Peroperačná diagnostika nádorov centrálného nervového systému	24
3.7.	Adenómy hypofýzy – praktický prístup k histopatologickej diagnostike a zmeny v poslednej WHO klasifikácii z roku 2017.....	24
3.8.	TREM-1 and TREM-2 expression on blood monocytes could help predict survival in high-grade glioma patients.	25
3.9.	Low serum vitamin D levels are associated with a low percentage of TREM-2+ monocytes in low-grade gliomas and poorer overall survival in patients with high-grade gliomas.....	26
3.10.	<i>HLA-G</i> 5'URR regulatory polymorphisms are associated with the risk of developing gliomas. 27	
3.11.	Oncogenic Fusions in Gliomas: An Institutional Experience.....	28
4.	Nádory kože	29
4.1.	Foamy Cell Angiosarcoma is a Diagnostic Pitfall: A Case Report of an Angiosarcoma Mimicking Xanthoma.....	29
4.2.	Human papillomavirus infection and p16 expression in the immunocompetent patients with extragenital/extraungual Bowen's disease.....	30
4.3.	Human Papillomavirus Infection and p16 Expression in Extragenital/Extraungual Bowen Disease in Immunocompromised Patients.	30
5.	Nádory hrubého čreva, nádory ovária	32
5.1.	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.....	32
5.2.	<i>CHEK2</i> ^{p.1157T} Mutation is associated with increased risk of adult-type ovarian granulosa cell tumors.....	34
	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	35
	POĎAKOVANIE	43

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

ABC	aneurysmal bone cyst
BD	Bowen's disease
CK-HMW	cytokeratin, high molecular weight
EBER	Epstein–Barr virus-encoded small RNAs
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
FISH	fluorescenčná <i>in situ</i> hybridizácia
FOP	fibrooseálny tumor prstov
HLA-G	Human leukocyte antigen G
RNA-ISH	RNA <i>in situ</i> hybridizácia
HPV	Human papillomavirus
MASC	mammary analog secretory carcinoma
MHC	main histocompatibility complex
MIFS	myxoinflammatory fibroblastic sarcoma
MO	myositis ossificans
NF	nodulárna fasciitída
NGS	next generation sequencing
non-OP-SCC	non-orofaryngeálny skvamocelulárny karcinóm
NP-SCC	nazofaryngeálny skvamocelulárny karcinóm
OP-SCC	orofaryngeálny skvamocelulárny karcinóm
PHAT	pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor
SN-SCC	sinonazálny skvamocelulárny karcinóm
SCC	skvamocelulárny karcinóm
SFT	solitárny fibrózny tumor
WHO	World Health Organisation

ÚVOD

Predložená habilitačná práca „Morfológia, imunohistochemia a molekulová genetika v patologickej diagnostike vybraných neoplázií“ predstavuje komentovaný súbor niektorých vybraných publikácií, na ktorých sa autor podieľal ako prvý autor (prípadne „senior“ autor), alebo ako spoluautor.

Komentované sú tématicky/orgánovo súvisiace publikácie, ktoré sú zamerané na viaceré subšpecializácie diagnostickej patológie. Jednotlivé práce sa venujú diagnostike nádorov oblasti hlavy a krku (6 publikácií), mäkkých tkanív (6 publikácií), centrálného nervového systému (11 publikácií) a kože (3 publikácie). Na záver je komentovaná publikácia týkajúca sa onkogénnych fúzií v kolorektálnom adenokarcinóme a práca popisujúca možný súvis medzi mutáciou *CHEK2p.I157T* a dispozíciou k vzniku ovariálneho nádoru z buniek granulózy.

Ide prevažne o publikácie v uverejnené v časopisoch s „impact faktorom“, doplnené o niektoré prehľadové práce a zaujímavé kazuistiky, publikované v domácich recenzovaných časopisoch.

SÚBOR KOMENTOVANÝCH PUBLIKÁCIÍ

1. Nádory oblasti hlavy a krku

1.1. Mammary analog secretory carcinoma of salivary glands: A report of 2 cases with expression of basal/myoepithelial markers (calponin, CD10 and p63 protein)

Laco J, Švajdler M Jr, Andrejs J, Hrubala D, Hácová M, Vaněček T, Skálová A, Ryška A. Pathol Res Pract. 2013; 209(3):167-172.

Komentár k publikácii:

Mammary analog secretory carcinoma (MASC), aktuálne nazývaný sekretorický karcinóm (secretory carcinoma) [61], je relatívne častý, prevažne low-grade malígny tumor slinných žliaz. Napriek pomerne vysokému zastúpeniu medzi zhubnými nádormi slinných žliaz unikol tento tumor pomerne dlhú dobu pozornosti patológov. Najčastejšie bol mylne diagnostikovaný ako „zvláštny“ acinárny karcinóm. Všetko zmenila prelomová publikácia z roku 2010 [64], v ktorej bol tento nádor prvý krát popísaný ako samostatný typ karcinómu slinných žliaz s typickou/diagnostickou rearanžou génov *ETV6-NTRK3*. Od momentu prvej publikácie vyšli na tému MASC postupne desiatky až stovky článkov, ktoré postupne doplnili poznatky o morfológickom a genetickom spektre tohoto nádoru, vrátane možnosti výskytu alternatívnych fúzií (napr. *NCOA4-RET*, *TRIM-RET*, *ETV6-RET*, *ETV6-MAML3*, *ETV6-MET* alebo *VIM-RET*) alebo high-grade transformácie [60, 62-65].

V predkladanej publikácii je popisovaná diagnosticky záručná expresia bazálnych/myoepiteliálnych markerov (calponin, CD10, p63), ktorá by mohla, spoločne so zriedkavo popisovanou pozitivitou iných markerov bazálnych buniek (CK5/6, CK-HMW) [19] viesť k zámene MASC s benígnymi léziami slinnej žľazy. Práca rozširuje poznatky o morfológickom/imunofenotypickom spektre tohoto nádoru.

1.2. Origin of cystic squamous cell carcinoma metastases in head and neck lymph nodes: Addition of EBV testing improves diagnostic accuracy.

Švajdler M, Kašpírková J, Hadravský L, Laco J, Dubinský P, Straka L, Ondič O, Michal M, Skálová A. Pathol Res Pract 2016; 212(6):524-531.

1.3. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic Eastern European population.

Svajdler M, Kaspírkova J, Mezenecv R, Laco J, Torday T, Dubinsky P, Straka L, Ondic O, Michal M, Skalova A. Neoplasma 2016; 63 (1): 107-113.

1.4. Significance of transcriptionally-active high-risk human papillomavirus in sinonasal squamous cell carcinoma: Case series and a meta-analysis.

Svajdler M, Nemcova J, Dubinsky P, Metelkova A, Svajdler P, Straka L, Sakar R, Daum O, Michal M, Skalova A, Mezenecv R. Neoplasma. 2020; 67(6): 1456-1463.

1.5. HPV-asociované karcinómy hlavy a krku: Aktualizácia poznatkov a odporúčania pre prax.

Švajdler M, Laco J, Ondič O, Kašpírková J, Mezenecv R, Michal M, Skálová A. Cesk Patol 2016; 52(3):130-138.

Komentár k publikáciám:

Karcinómy oblasti hlavy a krku, patria celosvetovo medzi šesť najčastejších malignít, so stúpajúcim trendom predovšetkým v mladších vekových kategóriách [1, 22, 24, 30, 34, 71]. Na úlohu HPV (human papillomavirus) v etiopatogenéze karcinómov oblasti hlavy a krku prvý krát upozornil Syrjänen a spol. [69] v roku 1983 a odvtedy mnohé štúdie potvrdili kauzálnu súvislosť HPV infekcie a rozvoja skvamocelulárneho karcinómu (SCC) v tejto oblasti (najmä v oblasti orofaryngu, OP-SCC) [22, 24, 31, 34, 70, 71]. HPV-acociovaný SCC orofaryngu je v súčasnosti považovaný za samostatnú klinicko-patologickú jednotku, charakterizovanú nižším vekom výskytu (<60 rokov), asociáciou so sexuálnym správaním, často negatívnou fajčiarskou anamnézou a signifikantne lepšou prognózou v porovnaní s HPV-negatívnymi OP-SCC a to napriek častým a objemným/cytickým metastázam v lymfatických uzlinách [5, 15, 16, 28]. Okrem OP-SCC možno HPV detekovať aj v časti non-orofaryngeálnych SCC (non-OP-SCC), pričom výskyt HPV v týchto nádoroch je veľmi variabilný a závislý od viacerých faktorov, vrátane anatomickej lokalizácie, etnicity populácie ako aj metodiky použitej na detekciu HPV [35]. Prognostický význam prítomnosti HPV v týchto non-orofaryngeálnych SCC je však prinajmenšom sporný.

V predkladaných prácach sme sa zamerali na niektoré konkrétne aspekty HPV-asociovaných karcinómov oblasti hlavy a krku.

V prvej publikácii sme znova potvrdili už známy fakt, že cystické metastázy v oblasti krku s morfológiou nekeratinizujúceho SCC majú s najväčšou pravdepodobnosťou pôvod v oblasti orofaryngu; často ide o malé a klinicky okultné ložiská. V časti prípadov sú však tieto cystické metastázy asociované s HPV-negatívnymi SCC, ktoré majú pôvod v nazofaryngu a etiopatogeneticky sa jedná o EBV-asociované karcinómy. Vzácné sa môže jednať o metastázy SCC z oblasti mimo hlavy a krku (napr. z pľúc). Pridanie dôkazu prítomnosti EBV (napr. EBER in situ hybridizácia), v prípade HPV-negatívnej cystickej metastázy teda môže naviesť klinika k správnej identifikácii lokalizácie primárneho tumoru. Prítomnosť EBV infekcie navyše môže poskytnúť prognostickú informáciu.

V druhej práci sme sa zamerali na prevalenciu prítomnosti HPV v nazofaryngeálnych karcinómoch (NP-SCC) v non-endemickej populácii tvorenej slovenskými a českými pacientmi. Išlo o prvú takto zameranú štúdiu v našom regióne. HPV infekcia v našej populácii pravdepodobne nezohráva významnú úlohu v etiopatogenéze NP-SCC, na rozdiel od niektorých iných publikácií skúmajúcich prevalenciu HPV v NP-SCC v kaukazských populáciách, ktoré udávajú prevalenciu HPV v NP-SCC až ~ 30-35% (podľa použitej metodiky). Väčšina slovenských a českých pacientov má NP-SCC asociovaný s infekciou EBV.

Tretia práca sa venuje výskytu infekcie HPV v sinonazálnych SCC (SN-SCC) a efektu transkripčne aktívnej infekcie HPV na prežívanie pacientov. Táto lokalita predstavuje pravdepodobne ďalší „hot-spot“ pre výskyt HPV-asociovaných SCC [41]. V zhode s inými publikáciami sme potvrdili prítomnosť aktívnej infekcie HPV v ~ 25% prípadov, pričom sme zistili prekvapivo vyššie zastúpenie SCC s keratinizáciou. Pacienti s HPV-pozitívnymi SCC boli diagnostikovaní vo včasnejších štádiách a mali lepšie celkové prežívanie, aj keď tento trend nedosiahol hranicu štatistickej významnosti. Zaujímavým zistením je, že v porovnaní s inými non-OP-SCC, expresia proteínu p16, prípadne kombinácia expresie p16 a PCR dôkaz HPV DNA vykazujú vysokú špecificitu, ale samotná imunohistochemia p16 má relatívne nízku senzitivitu pre dôkaz aktívnej HPV infekcie. Prognostický význam infekcie HPV v tejto skupine non-OP-SCC zostáva stále nejasný (najmä pre pomerne nízke počty týchto nádorov) a zrejme bude predmetom ďalšieho skúmania.

Štvrtá predložená práca prehľadne sumarizuje problematiku diagnostiky HPV-asociovaných karcinómov oblasti hlavy a krku, vrátane metodík vhodných na detekciu transkripčne aktívnej infekcie HPV.

1.6. Solitary fibrous tumors of the head and neck region revisited: A single-institution study of 20 cases and review of the literature.

Baněčková M, Martínek P, Skálová A, Mezencev R, Hadravský L, Michal M, Švajdler M. Hum Pathol. 2020; 99: 1-12.

Komentár k publikácii:

Solitárny fibrózny tumor (solitary fibrous tumor, SFT) je ubikvitárne vyskytujúci sa tumor mäkkých tkanív pre ktorý je typická a diagnostická fúzia génov *NAB2-STAT6* [17, 45, 52]. Výskyt v oblasti hlavy a krku je však pomerne vzácny a vzhľadom na pomerne pestrú morfológickú variáciu SFT môže tento nádor pre patológov venujúcim sa oblasti patológie hlavy a krku predstavovať diagnostickú pascu. SFT môže byť pomerne ľahko zamenený za iné vretenobunkové a epitelové lézie, ktoré sa v tejto oblasti vyskytujú omnoho častejšie.

V práci prezentujeme našu skúsenosť s dvadsiatimi prípadmi SFT diagnostikovanými v oblasti hlavy a krku, je diskutovaná diferenciálna diagnostika s jednotkami, za ktoré by mohol byť SFT najčastejšie zamenený.

Ďalej je prezentovaný prehľad literatúry o SFT v oblasti hlavy a krku so zameraním na varianty fúzie *NAB2-STAT6*, ktoré by mohli poukazovať na potenciálne agresívne/malígne SFT. Literárne údaje naznačujú možnú súvislosť medzi typom fúzie a metastatickým potenciálom SFT oblasti hlavy a krku: metastatické SFT sa vyskytovali iba v skupine nádorov, u ktorých fúzia génov *NAB2* a *STAT6* zahŕňala DNA-binding doménu *STAT6* (variant *STAT6-full*). Toto zistenie je prekvapujúce a v protiklade s predošlými publikáciami, ktoré malígne SFT v iných lokalitách asociovali predovšetkým s variantom fúzie *STAT6-ΔDBD*.

2. Nádory mäkkých tkanív

2.1. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor revisited: all tumors manifest typical morphologic features of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, further suggesting 2 morphologic variants of a single entity.

Michal M, Kazakov DV, Hadravský L, Agaimy A, Švajdler M, Kuroda N, Michal M. Ann Diagn Pathol 2015; 20: 40-43.

Komentár k publikácii:

V tejto publikácii je dokumentovaný niektorými autormi v minulosti už zvažovaný [13] pravdepodobný vzťah medzi dvoma vzácnymi nádorovými jednotkami - pleomorfným hyalinizujúcim teleangiektatickým tumorom (PHAT) a myxoinflamatórnym fibroblastickým sarkómom (MIFS).

V prvom rade, oba nádory majú prekrývajúcu sa morfológiu a líšia sa v podstate iba prítomnosťou typických tenkostenných ektatických ciev obklopených perivaskulárnym hyalinizovaným materiálom v prípadoch PHAT. Všetky ostatné rysy typické pre MIFS sú prítomné aj v PHAT: nádorové bunky s eozinofilnou cytoplazmou a akcentovanými bunkovými membránami s tenkými kolagénnymi vláknami prepletenými medzi týmito bunkami, prechody do rozvoľnených častí pripomínajúcich rozpadajúcu sa tehlovú stenu („dilapidated brick wall“), extracelulárny mucín, bunky podobné lipoblastom, veľké bizarné a často viacjadrové bunky pripomínajúce RS bunky („RS-like cells“, „virocyte-like cells“) a bunky s emperipolézou.

V časti prípadov PHAT a MIFS boli dokázané rovnaké rearanže génov *TGFBR3* a *MGEA5* [13], čo spolu s dokumentovaným výskytom tumorov pôvodne klasifikovaných ako PHAT a recidivujúcich pod obrazom MIFS podporuje vzťah týchto dvoch nádorových jednotiek.

Tieto nádory pravdepodobne predstavujú morfológické spektrum jednej jednotky.

2.2. Dysplastic Lipoma: A Distinctive Atypical Lipomatous Neoplasm With Anisocytosis, Focal Nuclear Atypia, p53 Overexpression, and a Lack of MDM2 Gene Amplification by FISH; A Report of 66 Cases Demonstrating Occasional Multifocality and a Rare Association With Retinoblastoma.

Michal M, Agaimy A, Contreras AL, Svajdler M, Kazakov DV, Steiner P, Grossmann P, Martinek P, Hadravsky L, Michalova K, Svajdler P, Szep Z, Michal M, Fetsch JF. Am J Surg Pathol 2018; 42(11): 1530-1540.

Komentár k publikácii:

Práca popisuje potenciálnu novú jednotku v oblasti lipomatózných nádorov. Ide o nádory lokalizované v podkoží a klinicky charakterizované predominantným výskytom u mužov, predilekciou pre oblasť krku a hornej časti chrbáta, tendenciou k multifokalite a vzácnou asociáciou s retinoblastómom v detstve. Nádory majú vyššiu tendenciu rekurovať ako obyčajné benígne lipómy (cca 10%), ale recidívujú menej často ako atypický lipomatózny tumor. Týmto nádorom chýba potenciál k dediferenciácii a nemetastázujú.

Morfologicky je pre dysplastický lipóm typická nápadná anizocytóza (prvé popisy tohoto tumoru boli pod názvom anisometric cell lipoma [2]), ložiskové nekrózy jednotlivých adipocytov a ložiskové atypie adipocytov (prevažne mierne, vzácné výrazné atypie). Prominentné fibrózne septá typické pre atypický lipomatózny tumor v dysplastickom lipóme chýbajú.

Imunohistochemicky býva prítomná fokálna overexpresia proteínu p53 (typicky v najviac atypických bunkách), expresia MDM2 proteínu je negatívna alebo výrazne limitovaná (typicky <1%). Geneticky sú v časti prípadov prítomné abnormality *RB1* génu, v časti prípadov je prítomná strata expresie *RB1* proteínu. Na rozdiel od atypického lipomatózneho tumoru v dysplastickom lipóme nikdy nie je prítomná amplifikácia génu *MDM2*.

Napriek skeptickým názorom niektorých autorov [21], ktorí by dysplastický lipóm priradili do morfológického spektra pomerne kontroverznej jednotky atypického vretenobunkového/ pleomorfného lipomatózneho tumoru, si myslíme, že sa pravdepodobne jedná o skutočnú klinicko-patologickú jednotku. Z biologického hľadiska tieto nádory stoja pravdepodobne niekde medzi konvenčným lipómom a atypickým lipomatóznym tumorom.

Zaujímavým (a potenciálne zavádzajúcim) zistením je, že napriek neprítomnosti amplifikácie *MDM2* pri klasickom vyšetrení (DNA)FISH má väčšina dysplastických lipómov prítomnú amplifikáciu pri dôkaze technikou RNA-ISH [33]. O príčine zvýšenej transkripcie *MDM2* RNA sa iba špekuluje, ale vysvetlením by mohli byť spoločne vyskytujúce sa abnormality v p53 a *RB1*. V nádoroch s inaktíváciou *RB1* môže aktivácia p53 viesť k zvýšenej expresii génov rodiny *MDMX*, kam patrí aj *MDM2* [23, 33].

2.3. S100 and CD34 positive spindle cell tumor with prominent perivascular hyalinization and a novel NCOA4-RET fusion.

Michal M, Ptáková N, Martínek P, Gatalica Z, Kazakov DV, Michalová K, Stoláriková L, Švajdler M, Michal M. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;1-6.

Komentár k publikácii:

S100 proteín a CD34-pozitívny tumor patrí do novovznikajúcej skupiny molekulovo-geneticky definovaných vzácnych nádorov mäkkých tkanív s variabilnou morfológiou, najčastejšie charakterizovaných monomorfnou proliferáciou vretenitých buniek, infiltratívnym spôsobom rastu a variabilne prítomnou stromálnou hyalinizáciou. V aktuálnej WHO klasifikácii nádorov mäkkých tkanív sú tieto nádory klasifikované ako novovznikajúca „emerging“ jednotka s názvom NTRK-rearanžovaná vretenobunková neoplázia (NTRK-rearranged spindle cell neoplasm) [66]. Môžeme sem zaradiť napr. aj nádory v literatúre morfológicky klasifikované ako “lipofibromatosis-like neural tumors” [3, 66]. Okrem rearanží *NTRK* sa v týchto nádoroch môžu vyskytovať alternatívne typy fúzií zahŕňajúce napr. *RAF1*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1* alebo *MET* [67]. V nami popisovanom prípade sme v tomto type nádoru ako prví objavili onkogénnu fúziu *NCOA4-RET*.

Vretenobunkové nádory s onkogénnymi kinázovými fúziami sú prevažne low-grade malígne lézie, s lokálne agresívnym správaním, malá časť týchto lézií má však high-grade morfológiu a metastatický potenciál. Dôkladné genetické profilovanie a identifikácia konkrétnej onkogénnej fúzie môžu mať význam pri výbere cielej liečby konkrétnymi kinázovými inhibítormi, vrátane liečby selektívnymi *RET* inhibítormi.

2.4. Fibro-osseous pseudotumor of digits and myositis ossificans show consistent COL1A1-USP6 rearrangement: a clinicopathological and genetic study of 27 cases.

Švajdler M, Michal M, Martínek P, Ptáková N, Kinkor Z, Szépe P, Švajdler P, Mezencev R, Michal M. Hum Pathol 2019; 88, 39–47.

Komentár k publikácii:

Fibrooseálny pseudotumor prstov (FOP; synonymá: fasciitis ossificans, parosteal fasciitis, florid reactive periostitis of tubular bones of hands and feet) je vzácna lézia, klinicky a histopatologicky príbuzná s myositis ossificans (MO). Aktuálne sú tieto dve lézie podľa WHO klasifikované spoločne v rámci jednej jednotky [53]. Obe lézie sú charakterizované pseudosarkomatóznou hypercelulárnou a mitoticky aktívnou myofibroblastickou proliferáciou neodlišiteľnou od nodulárnej fasciitídy (NF), s produkciou osteoidu a nezrelej vláknitej kosti, ktorá môže vyzrievať do lamelárnej kosti. Niektoré lézie majú navyše prítomnú mierne atypickú hyalínnu chrupku, alebo pseudocystické priestory pripomínajúce anuryzmatickú kostnú cystu (ABC) [68]. Pre tieto lézie je typický rýchly iniciálny rast (rádovo niekoľko týždňov) a bolesťivosť, ktoré spolu s „atypickou“ histomorfológiou často vedú k zámene za sarkóm (najčastejšie osteosarkóm) [54].

FOP a MO boli tradične považované za reaktívne lézie, v časti prípadov MO a FOP však bola dokázaná prestavba génu *USP6* [7, 29], teda zmeny typické pre ABC a NF [27, 47].

V našej práci sme sa zamerali na potvrdenie prítomnosti rearanže génu *USP6* v MO/FOP a ako prví sme sa pokúsili identifikovať typického fúzneho partnera. 75% analyzovateľných prípadov MO/FOP malo prítomnú onkogénnu fúziu *COL1A1-USP6*. Práca prispela k rozšíreniu poznatkov o rodine „tranzientných *USP6*-indukovaných neoplázií“.

2.5. EWSR1-PATZ1-rearranged sarcoma: a report of nine cases of spindle and round cell neoplasms with predilection for thoracoabdominal soft tissues and frequent expression of neural and skeletal muscle markers.

Michal M, Rubin BP, Agaimy A, Kosemehmetoglu K, Rudzinski ER, Linos K, John I, Gatalica Z, Davis JL, Liu YJ, McKenney JK, Billings SD, Švajdler M, Koshyk O, Kinkor Z, Michalová K, Kalmykova AV, Yusufli Z, Ptáková N, Hájková V, Grossman P, Šteiner P, Michal M. Mod Pathol. 2021; 34(4): 770-785.

Komentár k publikácii:

Sarkómy s rearanžou *EWSR1-PATZ1* sú vzácne nádory aktuálne podľa WHO klasifikované ako „round cell“ sarkómy s *EWSR1*-non-ETS fúziou [40]. V našej práci sme prezentovali doposiaľ najrozsiahlejšiu klinicko-patologickú analýzu týchto nádorov.

Morfologicky ide o pestrú skupinu low-grade až high-grade sarkómov, ktoré sú tvorené proliferáciou vretenitých, ovoidných, epiteloidných a okrúhlych buniek so značne variabilnou architektonikou a stromálnym pozadím. Charakteristický imunofenotyp zahŕňa neobvyklú a v patológii nádorov mäkkých tkanív unikátnu kombináciu expresie neuronálnych markerov (S100 proteín, GFAP) a markerov priečne pruhovanej svaloviny (desmin, MyoD1, Pax-7). Vo väčšine prípadov sa jedná o klinicky agresívne lézie, výsledky našej práce však naznačujú, že v časti prípadov ide o menej agresívne low-grade lézie.

Lézie s identickou prestavbou *EWSR1-PATZ1* boli recentne popísané aj v oblasti centrálného nervového systému [4, 59]. Autori tieto nádory považujú za lézie s neuroepiteliálnou diferenciáciou. Či sa jedná o nádory identické s nádormi mäkkých tkanív, alebo ide o samostatné jednotky aktuálne nie je úplne jasné.

2.6. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor and PRDM10-rearranged soft tissue tumor are overlapping entities: a comprehensive study of 20 cases.

Perret R, Michal M, Carr RA, Velasco V, Švajdler M, Karanian M, Meurgey A, Paindavoine S, Soubeyran I, Coindre JM, Boidot R, Charon-Barra C, Geneste D, Weingertner N, Pissaloux D, Tirode F, Baud J, Le Loarer F. Histopathology. 2021; 79(5): 810-825.

Komentár k publikácii:

Superficiálny CD34-pozitívny fibroblastický tumor (CD34FT) je low-grade neoplázia s typickou morfológiou, ktorá je charakterizovaná fascikulárnou proliferáciou vretenitých buniek s hojnou eozinofilnou granulárnou až sklovitou cytoplazmou a nápadnými, často až bizarnými atypiami jadier. V kontraste s výrazne atypickým vzhľadom tumoru je v nádore prítomná veľmi nízka mitotická aktivita a iba výnimočne je zachytená nekróza. Tumor je podľa definície imunohistochemicky pozitívny v dôkaze CD34 s častou fokálnou aberantnou expresiou cytokeratínov. Klinicky sa jedná o nádor s excelentnou prognózou – neboli dokumentované žiadne rekurencie a iba jediný prípad mal metastázu v lymfatickej uzline [14].

PRDM10-rearanžovaný tumor mäkkých tkanív (PRDM10-rearranged soft tissue tumor) je vzácny, klinicky indolentný/low-grade tumor mäkkých tkanív charakterizovaný pleomorfnou morfológiou, ktorá sa čiastočne prekrýva s CD34FT [51]. Na rozdiel od CD34FT má však PRDM10-rearanžovaný tumor často myxoidnú strómu a prominentný zápalový infiltrát a môže sa vyskytovať aj v hlbokých mäkkých tkanivách. Hofvander a spol. dokázali, že v PRDM10-rearanžovaných tumoroch je overexprimovaný proteín CADM3 a imunohistochemický dôkaz tohoto proteínu môže byť užitočný v diagnostike tejto lézie [32].

V našej práci sme sa zamerali na porovnanie týchto dvoch lézií a prípadné objasnenie ich vzájomného vzťahu. Obe lézie sú diagnosticky náročné a často boli iniciálne zamenené za rôzne sarkómy. Oba nádory mali značne prekrývajúcu sa morfológiu a prakticky identický imunofenotyp, vrátane difúznej expresie CD34, fokálnej expresie keratínov, expresie desmínu, a expresie proteínu SynCam3 (CADM3). Jedinými odlišnými znakmi (okrem prítomnosti rearanže PRDM10) bola prítomnosť myxoidnej matrix a prítomnosť metaplastickej kosti v PRDM10-rearanžovaných tumoroch.

Na základe podobnej klinickej prezentácie, značnej morfologickje podobnosti a konzistentnej prítomnosti expresie CD34 a SynCAM3 (bez ohľadu na prítomnosť rearanže) si myslíme, že tieto dva nádory patria do spektra jedného sarkómu s intermediárnym rizikom malígneho správania sa (riziko lokálnej rekurencie, veľmi výnimočné metatstázy, doposiaľ nebolo zaznamenané úmrtie na tieto sarkómy). K rovnakému záveru (že sa jedná o vzájomne neodlíšiteľné nádory) dospeli aj ďalší autori [50].

3. Nádory centrálného nervového systému

3.1. Gliosarcoma with alveolar rhabdomyosarcoma-like component: Report of a case with a hitherto undescribed sarcomatous component.

Švajdler M, Rychlý B, Gajdoš M, Pataky F, Frohlichová L, Perry A. Cesk Patol 2012;48(4): 210–214.

Komentár k publikácii:

Gliosarkóm je vzácny variant glioblastómu, chrakterizovaný bifázickou nádorovou proliferáciou, ktorá má z časti zachovanú gliálnu diferenciáciu a z časti je tvorená mezenchymálnou/sarkomatóznou komponentou. Sarkomatózna zložka má najčastejšie morfológiu bližšie neklasifikovateľného vretenobunkového sarkómu, vzácne je prítomná heterológna diferenciácia vo forme osteosarkómu, chondrosarkómu, leiomyosarkómu, liposarkómu, alebo rhabdomyosarkómu. Mimoriadne vzácna je epitelová diferenciácia pripomínajúca adenokarcinóm alebo skvamocelulárny karcinóm [47]. Ak je prítomná rhabdomyoblastická diferenciácia, nádor pripomína embryonálny rhabdomyosarkóm [6, 56, 58].

V predloženej kazuistike sme ako prví popísali rhabdomyoblastickú diferenciáciu v gliosarkóme, ktorá namiesto tradičného embryonálneho rhabdomyosarkómu napodobovala alveolárny typ rhabdomyosarkómu. O tomto type diferenciácie treba uvažovať v prípadoch high-grade astrocytív s abruptnou „small round cell“ sarkomatóznou diferenciáciou.

3.2. SOX10 and Olig2 as a negative markers for the diagnosis of ependymomas: An immunohistochemical study of 98 glial tumors.

Švajdler M, Rychlý B, Mezencev R, Fröhlichová L, Bednárová A, Pataky F, Daum O. Histol Histopathol 2016; 31(1): 95-102.

3.3. On ependymomas and SOX10.

Mezencev R, Švajdler M. J Neuropathol Exp Neurol 2017; 76(2):155-157.

Komentár k publikáciám:

V prvej práci sme zisťovali, či by expresia proteínu SOX10 mohla byť užitočná v diferenciálnej diagnóze medzi ependymómami a inými gliálnymi tumormi – naše prvotné skúsenosti s expresiou protilátky SOX10 v niekoľkých prípadoch ependymómov naznačovali, že na rozdiel od väčšiny gliálnych tumorov sú ependymómy SOX10-negatívne. V práci sme ďalej overovali užitočnosť markeru OLIG2, ktorý bol v tejto diferenciálnej diagnóze už dlhšiu dobu používaný [49]. Na súbore 98 gliálnych tumorov sme zistili, že žiadny zo 44 ependymálnych tumorov signifikantne neexprimoval marker SOX10, na rozdiel od 48% non-ependymálnych gliálnych tumorov. Nezanedbateľná časť ependymómov (5/44, 11%) ako aj 50 z 54 (93%) non-ependymálnych nádorov exprimovala marker OLIG2. Z výsledkov tejto práce vyplýva, že SOX10-pozitivita v gliálnom tumore prakticky vylučuje diagnózu ependymómu a tento marker môže byť užitočný v diagnostike morfológicky obtiažne klasifikovateľných gliómov.

Druhá práca je dopis editorovi, v ktorom sme reagovali na prácu autorov Kleinschmidt-DeMasters a spol. [36]. Práca týchto autorov sa taktiež týkala užitočnosti markera SOX10 v diferenciálnej diagnóze medzi pilocytickým/pilocyteroidným astrocytómom a ependymómom. Autori v zhode so závermi našej práce tvrdia, že difúzna expresia SOX10 dokáže odlíšiť pilocytický/pilomyxoidný astrocytóm od ependymómu, ale zároveň klasifikovali niektoré ependymómy ako SOX10-pozitívne tumory. Dôvodom bol použitý nízky prah („cut-off“) pre SOX10-pozitivitu (1%-15% pre 1+ pozitivitu), ktorý bol výrazne odlišný od nami stanovenej hranice, ktorá bola až 10%. V skutočnosti však žiadny z ependymómov v našej štúdii nebol pozitívny vo viac ako 1-3% buniek (tj. výrazne pod cut-off hodnotou, ku ktorej sa ani jeden prípad ani nepriblížil), a tieto bunky podľa nášho názoru reprezentovali iba do nádoru zavzaté normálne oligodendroglialne elementy. Našu hypotézu a správne stanovený vyšší cut-off pre SOX10-pozitivitu (10%) podporuje zistenie, že astrocytárne a oligodendroglialne nádory vo všetkých prípadoch ktoré sme v našej štúdii klasifikovali ako SOX10-pozitívne vykazovali expresiu v 10%-100% buniek a SOX10-negatívne astrocytomy a oligodendrogliómy exprimovali tento marker iba v ojedinelých bunkách (opäť výrazne pod hranicou 10%). Navyše, naša

metaanalýza verejne dostupných dát z microarray štúdií ukázala v ependymómoch výrazne nižšiu expresiu SOX10 mRNA v porovnaní s astrocytómami (vrátane pilocytických astrocytómov) a oligodendroglíómami. Tieto dáta a korigované závery komentovanej publikácie autorov DeMasters a spol. sú v kompletnej zhode so závermi našej štúdie – SOX10-negativita (vrátane pozitivity ojedinelých buniek v rozsahu 1-3%) podporuje diagnózu ependymómu (veľká časť astrocytómov a oligodendroglíómov je však tiež SOX10-negatívna) a výrazná SOX10-pozitivita (10% a viac pozitívnych buniek) diagnózu ependymómu vylučuje.

3.4. Novinky vo WHO klasifikácii nádorov centrálného nervového systému 2016 – 1. časť: Difúzne infiltrujúce gliómy.

Švajdler M, Rychlý B, Zámečník J, Švajdler P. Cesk Patol 2017;53(1):12-21.

3.5. Novinky ve WHO klasifikaci nádorů centrálního nervového systému 2016 - 2. část: Embryonální nádory CNS a ostatní skupiny nádorů (kromě difúzních gliomů).

Zámečník J, Rychlý B, Švajdler M. Cesk Patol 2017; 53(1):22-28.

3.6. Peroperačná diagnostika nádorov centrálného nervového systému

Švajdler M, Rychlý B, Zámečník J, Švajdler P. Cesk Patol 2018; 54(3): 119-126.

3.7. Adenómy hypofýzy – praktický prístup k histopatologickej diagnostike a zmeny v poslednej WHO klasifikácii z roku 2017.

Rychlý B, Puchertová M, Švajdler M, Zámečník J. Cesk Patol 2019; 55(3): 137–144.

Komentár k publikáciám:

Problematika nádorov CNS je autorovi tejto habilitačnej práce zrejme zo všetkých oblastí patológie najbližšia. Predložené sú prehľadové články v slovenskom a českom jazyku, publikované v jedinom domácom patologickom periodiku - v časopise Česko-slovenská patologie. V článkoch sú komentované zmeny vo vtedy aktuálnych/nových vydaniach WHO klasifikácií nádorov centrálného nervového systému a klasifikácie nádorov hypofýzy. Štvrtý článok prehľadne sumarizuje problematiku peroperačných biopsií lézií centrálného nervového systému.

WHO klasifikácia nádorov centrálného nervového systému z roku 2016 je historicky prvou klasifikáciou nádorov CNS, ktorá používa na klasifikáciu veľkého počtu nádorových jednotiek genetické informácie. Táto revolúcia integrácie genetiky do rutínnej diagnostiky nádorov CNS pokračuje a v súčasnosti posledná publikovaná WHO klasifikácia 2021 (reálne vyšla až začiatkom roka 2022) [72] prináša nové informácie a klasifikuje veľký počet nových jednotiek definovaných geneticky, vrátane techniky metylačného profilovania, ktorá doposiaľ v žiadnej inej WHO klasifikácii nádorov nebola použitá [11, 12].

3.8. TREM-1 and TREM-2 expression on blood monocytes could help predict survival in high-grade glioma patients.

Kluckova K, Kozak J, Szaboova K, Rychly B, Svajdler M, Suchankova M, Tibenska E, Filova B, Steno J, Matejcik V, Homolova M, Bucova M. Mediators Inflamm 2020; 2020:1798147.

Komentár k publikácii:

Táto práca sa venuje tématike systémovej zápalovej odpovede u pacientov s malígnymi gliómami. Cieľom práce bolo zistiť súvislosť medzi modernými zápalovými markermi TREM-1 a HMGB1 a prognózou. Študovanú skupinu tvorilo 63 dospelých pacientov s astrocytárnymi a oligodendrogliaálnymi tumormi grade II - grade IV. Referenčnú kohortu tvorilo 31 zdravých dobrovoľníkov. Pomocou prietokovej cytometrie bola zisťovaná expresia zápalových markerov TREM-1 (triggering receptors expressed on myeloid cells; ide o pozitívny regulátor bunkovej imunity) a TREM-2 (negatívny regulátor imunity) v CD14-pozitívnych bunkách periférnej krvi (marker CD14 je exprimovaný predovšetkým v monocytoch periférnej krvi). Pomocou techniky ELISA bola sledovaná hladina solubilného TREM-1 (sTREM-1), neskorého pro-zápalového cytokínu HMGB1 (high mobility group box 1 protein), prozápalového interleukínu 6 (IL-6) a protizápalového interleukínu 10 (IL-10).

Analýza dokázala, že pacienti s pomerom TREM-1/TREM-2 nad 125 mali signifikantne horšie prežívanie ako pacienti u ktorých bol tento pomer pod 125. Za tento efekt je pravdepodobne zodpovedná potenciácia systémovej zápalovej odpovede – je známe, že chronický zápal má vplyv na vznik a progresiu malígnych nádorov. Zastúpenie TREM-1+/CD14+ buniek bolo silne pozitívne asociované s plazmatickým pomerom IL-6/IL-10 a negatívne asociované s hladinami IL-10. Zároveň bolo zistené vyššie percentuálne zastúpenie TREM-2+ monocytov u pacientov s lepším prežívaním – tieto bunky môžu znižovať prehnajúcu systémovú zápalovú odpoveď a potenciovat' fagocytózu v nádore. Sérové hladiny HMGB1 negatívne korelovali so zastúpením TREM-1+/CD14+ buniek a pomerom TREM-1/TREM-2. Pozitívna korelácia medzi sérovými hladinami HMGB1 a zastúpením TREM-2+/CD14+ monocytov môže byť vysvetlená ako snaha potlačiť systémovú zápalovú odpoveď protizápalovými TREM-2+/CD14+ bunkami.

Pomer TREM-1/TREM-2 monocytov v periférnej krvi môže slúžiť ako biomarker prognózy pacientov s high-grade gliómami. Regulácia systémovej zápalovej odpovede môže mať dopad na prognózu týchto pacientov.

3.9. Low serum vitamin D levels are associated with a low percentage of TREM-2+ monocytes in low-grade gliomas and poorer overall survival in patients with high-grade gliomas.

Kluckova K, Kozak J, Szaboova K, Suchankova M, Svajdler M, Blazickova S, Makohusova M, Steno J, Matejcik V, Bucova M. Bratisl Lek Listy. 2021;122(3):172-178.

Komentár k publikácii:

Je známe, že vitamín D ma protizápalové regulačné a protinádorové účinky. V tejto práci bola zisťovaná asociácia medzi deficitom vitamínu D a prežívaním pacientov s malígnymi gliómami. Ďalej bola analyzovaná asociácia hladiny vitamínu D a zastúpením prozápalových TREM-1+ monocytov a protizápalových TREM-2+ monocytov v periférnej krvi. Základom tejto práce je rovnaká kohorta ako v predošlej publikácii.

Iba šesť pacientov zo 63 malo dostatočné hladiny vitamínu D. Sérové hladiny vitamínu D u pacientov s low-grade gliómami pozitívne korelovali so zastúpením protizápalových monocytov v periférnej krvi a negatívne s pomerom TREM-1/TREM-2. To naznačuje možný protektívny efekt TREM-2+ monocytov pred progresiou do gliómov vyšších stupňov malignity. U pacientov s high-grade gliómami bola dokázaná závislosť medzi hladinami vitamínu D a celkovým prežívaním – so zvyšujúcou sa hladinou vitamínu sa celkové prežívanie zlepšovalo.

Hladina vitamínu D môže ovplyvniť prognózu pacientov s high-grade gliómami – suplementácia vitamínu teoreticky môže zlepšiť prognózu týchto pacientov. Táto hypotéza však vyžaduje overenie v ďalších štúdiách.

3.10. ***HLA-G 5'URR regulatory polymorphisms are associated with the risk of developing gliomas.***

Durmanova V, Kluckova K, Filova B, Minarik G, Kozak J, Rychly B, Svajdler M, Matejcik V, Steno J, Bucova M. Int J Neurosci. 2021 Sep 28; 1-10.

Komentár k publikácii:

HLA-G (Human leukocyte antigen G) patrí k neklasickým MHC class I proteínom, ktorý má imunosupresívnu funkciu. Jeho overexpressia bola asociovaná s progresiou nádorových ochorení. Na reguláciu expresie HLA-G má vplyv genetický polymorfizmus v nekódujúcej regulačnej oblasti 5'URR (5' upstream regulatory region). Cieľom práce bolo zistiť aký je vzťah medzi 16 variantmi *HLA-G 5'URR*, sérovými hladinami HLA-G, rizikom vzniku malígneho gliómu a klinickými premennými u pacientov s malígnymi gliómami.

Skúmanú populáciu tvorilo 59 pacientov s gliómami a 131 zdravých kontrolných subjektov. Pacienti s gliómami mali výrazne vyššie sérové hladiny HLA-G ako zdravé kontroly. Závislosť medzi sérovými hladinami a haplotypmi *HLA-G 5'URR* však štúdia nepotvrdila. Haploblok piatich jednonukleotidových variácií v *HLA-G 5'URR* pozostávajúci z -762T, -716G, -689G, -666T, -633A, ako aj alely -486C a -201A sa vyskytovali signifikantne častejšie u pacientov s gliómami ako u zdravých kontrol. V skupine pacientov s grade IV astrocytómami nosiči haplobloku -762CT, -716TG, -689AG, -666GT, -633GA, -486AC, -477GC, -201GA ako aj nosiči -369AC mali v porovnaní s ostatnými genotypmi signifikantne nižší vek v čase prezentácie. Nosiči -762CC (v haplobloku s -716TT, -689AA, -666GG, -633GG, -486AA, -477GG, -201GG) a nosiči -369CC mali nižšie celkové prežívanie a kratší čas do progresie ochorenia.

Výsledky štúdie naznačujú, že genové polymorfizmy v *HLA-G 5'URR* sú asociované s rizikom rozvoja malígnych gliómov a môžu byť asociované s klinickou prezentáciou. Limitáciou štúdie sú nízke počty vyšetrených pacientov - závery by mali byť overené vo väčších štúdiách.

3.11. Oncogenic Fusions in Gliomas: An Institutional Experience.

Polivka J, Svajdler M, Priban V, Mracek J, Kasik P, Martinek P, Ptakova N, Bagheri MS, Shetti D, Pesta M, Potuznik P, Topolcan O. Anticancer Res. 2022; 42(4): 1933-1939.

Komentár k publikácii:

Malígne gliové tumory sú najčastejšími malignitami CNS. Napriek multimodálnej terapii je prognóza týchto nádorov mimoriadne nepriaznivá. V časti prípadov sú v nádorových bunkách prítomné onkogénne fúzie, ktoré predstavujú potenciálny terapeutický cieľ. Cieľom štúdie bolo identifikovať potenciálne cieliteľné onkogénne fúzie v primárnych nádoroch CNS v rutínnej praxi.

Študovanú populáciu tvorili pacienti s primárnymi tumormi CNS, ktorí podstúpili resekciu tumoru v období rokov 2017-2020. Celkovo sme za toto obdobie vyšetrili 637 pacientov. Nádory boli klasifikované podľa aktuálne platnej klasifikácie nádorov CNS 2016 [42]. Určitý typ molekulovo-genetickej analýzy bol v diagnostike využitý u 362 pacientov (57%), u väčšiny pacientov však bola analýza obmedzená na doporučené typy vyšetrenia [9, 10, 25, 26, 43, 44] pre vybrané skupiny nádorov (napr. dôkaz mutácií v génoch IDH1/2, dôkaz amplifikácie *EGFR*, dôkaz zisku chromozómu 7/straty chromozómu 10, mutácia v promotórovej oblasti *TERT*, dôkaz kodelécie 1p/19q a pod.). Analýza pomocou techniky NGS bola využitá v diagnosticky náročných prípadoch, v ktorých morfológia, prípadne výsledky „štandardného“ genetického vyšetrenia neumožňovali presnú klasifikáciu nádoru (nádory, ktoré by boli pravdepodobne klasifikované ako NOS alebo NEC – not otherwise specified, not elsewhere classified) [44].

Špecifické onkogénne fúzie boli identifikované v 33 prípadoch (5,2%), najčastejšou bola fúzia *KIAA1549-BRAF*. Druhou najčastejšou skupinou boli fúzie *FGFR*. Pacienti boli liečení štandardným konvenčným spôsobom. U dvoch pacientov bola na multidisciplinárnom mítingu diskutovaná možnosť zaradenia do klinickej štúdie s pan-EGFR inhibítorom a u pacienta s fúziou ALK bola preberaná možnosť zaradenia do štúdie s ALK inhibítorom. Rýchla progresia ochorenia, prípadne odmietnutie pacientom boli príčinami, že k cielenej liečbe nebolo prístupné v žiadnom prípade.

Skríning na prítomnosť onkogénnych fúzií v predom selektovaných prípadoch je efektívna cesta ako sa s pomerne vysokou pravdepodobnosťou tieto terapeuticky zaujímavé alterácie dajú zachytiť. S pokrokmí v technológiách a zlacňovaní vyšetrenia pomocou techniky NGS sa toto vyšetrenie stane postupne rutínnym diagnostickým nástrojom u väčšiny pacientov.

4. Nádory kože

4.1. Foamy Cell Angiosarcoma is a Diagnostic Pitfall: A Case Report of an Angiosarcoma Mimicking Xanthoma.

Svajdler M, Benický M, Fröhlichová L, Beneš T, Hojstričová Z, Kazakov DV. Am J Dermatopathol. 2014; 36(8): 669-672.

Komentár k publikácii:

V kazuistike je predstavený neobvyklý prípad kožného angiosarkómu, ktorý bol tvorený prevažne cytologicky relatívne blandnými bunkami s penovitou cytoplazmou. Bunky výrazne pripomínali makrofágy (kožný xantóm), prípadne iné dermálne neoplázie s jasnou/penovitou cytoplazmou (napr. „clear cell“ dermatofibróm). Kľúčom k správnej diagnóze bola identifikácia častí nádoru s konvenčnejšou histomorfológiou a imunohistochemický dôkaz endotelových markerov.

V literatúre je aktuálne popísaných iba niekoľko podobných prípadov angiosarkómu s penovitými bunkami. Táto lézia predstavuje významnú diagnostickú pascu. Zámena za iné, menej agresívne lezie je potenciálne veľmi ľahká.

4.2. Human papillomavirus infection and p16 expression in the immunocompetent patients with extragenital/extraungual Bowen's disease.

Švajdler M Jr, Mezencev R, Kašpírková J, Kacerovská D, Kazakov DV, Ondič O, Michal M. Diagn Pathol. 2016; 11(1): 53.

4.3. Human Papillomavirus Infection and p16 Expression in Extragenital/Extraungual Bowen Disease in Immunocompromised Patients.

Švajdler M Jr, Mezencev R, Kašpírková J, Kacerovská D, Kazakov DV, Ondič O, Michal M. Am J Dermatopathol 2016;38(10):751–757.

Komentár k publikáciám:

Tieto dve publikácie sa venujú HPV infekcii a expresii proteínu p16 v prípadoch extraunguálnej/extragenitálnej Bowenovej choroby (Bowen's disease – BD). Úloha HPV v karcinogenéze skvamocelulárneho karcinómu kože mimo oblasť genitálu je stále pomerne kontroverznou témou.

V prvej práci sme sa venovali BD v populácii imunokompetentných pacientov (n=157). BD lézie boli diagnostikované najčastejšie na slnku exponovaných miestach (výrazná bola predilekcia pre oblasť hlavy a krku). HPV infekcia bola zistená v ~ 35% prípadov, pričom dominovali kožné β -HPV typy (25%) nad high-risk α -HPV typmi (9,4%). Morfologicky bola prítomnosť zmien pripomínajúcich koilocytózu a papilomatóza častejšia v HPV-pozitívnych prípadoch, ale bez štatistickej významnosti. Expresia proteínu p16 bola prítomná v ~ 80% prípadov, ale nekorelovala s prítomnosťou HPV infekcie (v BD je teda často prítomná overexpresia nezávislá od prítomnosti HPV). HPV sa častejšie vyskytoval v BD na miestach chránených proti slnečnému žiareniu. V literatúre niekedy popisovaná duálna infekcia α -HPV/ β -HPV, alebo infekcia viacerými α -HPV typmi nebola v našom súbore zistená. Takmer 40% β -HPV-pozitívnych prípadov ale vykazovalo prítomnosť koinfekcie dvoma alebo viacerými β -HPV typmi; v zmiešaných infekciách bol výrazne častejšie zastúpený typ HPV 9.

HPV môže zohrávať významnú úlohu pri vzniku kožného skvamocelulárneho karcinómu *in situ* (BD), pričom miesta chránené pred UV žiarením môžu byť viac závislé na HPV-mediovej karcinogenéze ako miesta vystavené slnečnému žiareniu. Prítomnosť papilomatózy, zmien pripomínajúcich koilocytózu alebo pozitívna expresia p16 nie sú v BD spoľahlivými znakmi infekcie HPV.

Druhá práca sa sústredila špecificky na BD u imunokompromitovaných pacientov. Z vyšetrených 25 vzoriek BD od 21 pacientov sme HPV DNA dokázali v 10 léziách (40%)

u deviatich pacientov. Podobne ako v populácii imunokompetentných pacientov, β -HPV typy prevládali nad α -HPV typmi. Väčšina lézií (~ 76%) bola imunohistochemicky pozitívna v dôkaze proteínu p16; HPV-pozitívne a HPV-negatívne lézie však vykazovali prakticky identickú p16 pozitivitu a tento marker nemôže slúžiť na detekciu HPV-pozitívnych prípadov. Prevalencia HPV v BD u imunokompromitovaných a imunokompetentných pacientov sa signifikantne nelíši (40% vs 34,7%).

5. Nádory hrubého čreva, nádory ovária

5.1. 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.

Vaňková B, Vaněček T, Ptáková N, Hájková V, Dušek M, Michal M, Švajdler P, Daum O, Daumová M, Michal M, Mezencev R, Švajdler M. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020; 2020; 59(10): 562-568.

Komentár k práci:

V terapii kolorektálneho karcinómu boli v posledných rokoch dosiahnuté významné úspechy a to aj vďaka zavedeniu cielenej liečby, vrátane inhibície EGFR a antiangiogénnej liečby. Výber pacientov na terapiu je v súčasnosti postavený na negatívnych kritériách – pacienti s mutáciami *KRAS* alebo *NRAS* v exónoch 2, 3 alebo 4 by nemali byť liečení cetuximabom ani panitumumabom. Navyše, prítomnosť *BRAF* V600E mutácie znamená, že odpoveď na anti-EGFR liečbu je nepravdepodobná ak nie je použitá v kombinácii s inými „downstream“ inhibítormi cesty RAS-MAPK [8]. Aj napriek precíznemu výberu pacientov na anti-EGFR liečbu je klinická odpoveď dosiahnutá iba u časti pacientov a aj u pacientov s klinickou odpoveďou takmer bez výnimky dochádza k sekundárnej rezistencii. Za rezistenciu na anti-EGFR terapiu môžu byť zodpovedné menej časté mutácie v ceste RAS-MAPK (napr. *PIK3CA*, *PTEN*, *HRAS*, *MAP2K1*, *RAF1* alebo *PTPN11*) a u malého počtu pacientov aj prítomnosť fúzií zahŕňajúcich napr. *BRAF*, alebo receptorové kinázy *NTRK*, *ALK*, *ROS* a ďalšie [20, 37, 38, 39, 48, 55].

Frekvencia onkogénnych fúzií v CrCa je nízka (cca 2,5%), univerzálny skrining by bol preto neefektívny a finančne náročný. Štúdie veľkých súborov CrCa však retrospektívne dokázali, že sa génové fúzie vyskytujú v skupine CrCa definovaných (v rôznej kombinácii) stratou expresie MLH1/PMS2 proteínov, metyláciou promotora *MLH1*, mikrosatelitovou instabilitou a *BRAF/KRAS* wild-type statusom [18, 57].

V štúdiu sme overili efektivitu navrhovanej „enrichment“ stratégie a pomocou NGS sme zisťovali frekvenciu génových fúzií v neselektovanej sérii kolorektálnych adenokarcinómov so stratou expresie PMS2 a MLH1 proteínov, hypermetyláciou génu *MLH1* a *BRAF/RAS* wild-type statusom.

Z 23 nádorov, ktoré splnili vstupné kritéria sme pomocou NGS dokázali prítomnosť fúzií v 9 prípadoch (39.1%). Štyri nádory mali fúziu *NTRK* génov, dva nádory mali dokázanú fúziu

ALK a tri mali fúziu *BRAF*. Navyše, v dvoch nádoroch bez génovej fúzie boli dokázané mutácie v génoch RAS-MAPK cesty: 2 x mutácia *PIK3CA*.

V pilotnej štúdii sme zistili prítomnosť potenciálne liečiteľných fúzií génov v ~40% prípadov a prítomnosť ďalších alterácií RAS-MAPK cesty, ktoré vedú k primárnej rezistencii na anti-EGFR liečbu. Celkovo by výsledok NGS vyšetrenia mohol viesť k zmene terapeutického postupu až takmer u 50% pacientov.

5.2. *CHEK2*^{p.1157T} Mutation is associated with increased risk of adult-type ovarian granulosa cell tumors.

Švajdler P, Vasovčák P, Švajdler M, Šedivcová M, Urbán V, Michal M, Mezencev R. *Cancers* 2022; 14, 1208.

Komentár k práci:

Nádory z buniek granulózy sú vzácne tumory ovária, pre ktoré sú typické neskoré rekurencie, mnoho rokov po odstránení tumoru. Doposiaľ nebol identifikovaný žiadny rizikový faktor zodpovedný za vznik týchto nádorov. V tejto štúdii sme objavili súvis medzi konkrétnou zárodočnou mutáciou v géne *CHEK2* a zvýšeným rizikom vzniku tohoto nádoru. Frekvencia mutácie *CHEK2*^{p.1157T} bola signifikantne vyššia u pacientiek s nádormi ovária ako v normálnej populácii.

Sekundárnym výstupom štúdie je potvrdenie dôležitosti stanovenia mutácie v géne *FOXL2* a nutnosti použitia panelu protilátok v histopatologickej diagnostike v morfológicky náročných prípadoch. *FOXL2* je najsenzitívnejší jednotlivý marker pre diagnózu adultného tumoru z buniek granulózy a vykazuje celkom dobrú konkordanciu so somatickou mutáciou *FOXL2*^{p.C134W}, ktorá je pre tento tumor diagnostická. Panel troch protilátok (*FOXL2*, inhibín a calretinín) bol najsenzitívnejší a najšpecifickejší v predpovedaní prítomnosti mutácie *FOXL2*. Prekvapujúco, prídanie protilátky proti steroidogénnemu faktoru 1 (SF-1) do diagnostického panelu protilátok sa zdá byť nadbytočné (neprináša žiadnu dodatočnú informáciu).

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Abogunrin S, Di Tanna GL, Keeping S, Carroll S, Iheanacho I. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14:968.
2. Agaimy A. Anisometric cell lipoma: Insight from a case series and review of the literature on adipocytic neoplasms in survivors of retinoblastoma suggest a role for RB1 loss and possible relationship to fat-predominant ("fat-only") spindle cell lipoma. *Ann Diagn Pathol.* 2017; 29: 52-56.
3. Agaram NP, Zhang L, Sung YS, Chen CL, Chung CT, Antonescu CR, Fletcher CD. Recurrent NTRK1 Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(10): 1407-16.
4. Alhalabi KT, Stichel D, Sievers P, Peterziel H, Sommerkamp AC, Sturm D, Wittmann A, Sill M, Jäger N, Beck P, Pajtler KW, Snuderl M, Jour G, Delorenzo M, Martin AM, Levy A, Dalvi N, Hansford JR, Gottardo NG, Uro-Coste E, Maurage CA, Godfraind C, Vandebos F, Pietsch T, Kramm C, Filippidou M, Kattamis A, Jones C, Øra I, Mikkelsen TS, Zapotocky M, Sumerauer D, Scheie D, McCabe M, Wesseling P, Tops BBJ, Kranendonk MEG, Karajannis MA, Bouvier N, Papaemmanuil E, Dohmen H, Acker T, von Hoff K, Schmid S, Miele E, Filipinski K, Kitanovski L, Krskova L, Gojo J, Haberler C, Alvaro F, Ecker J, Selt F, Milde T, Witt O, Oehme I, Kool M, von Deimling A, Korshunov A, Pfister SM, Sahm F, Jones DTW. PATZ1 fusions define a novel molecularly distinct neuroepithelial tumor entity with a broad histological spectrum. *Acta Neuropathol.* 2021; 142(5) :841-857.
5. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1): 24–35.
6. Barnard RO, Bradford R, Scott T, Thomas DG. Gliomyosarcoma. Report of a case of rhabdomyosarcoma arising in a malignant glioma. *Acta Neuropathol* 1986; 69(1-2): 23-27.
7. Bekers EM, Eijkelenboom A, Grünberg K, et al. Myositis ossificans - Another condition with USP6 rearrangement, providing evidence of a relationship with nodular fasciitis and aneurysmal bone cyst. *Ann Diagn Pathol* 2018; 34: 56-59.
8. Bensen AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology: colon cancer. Version 1.2020. NCCN.org. Accessed February 12, 2020
9. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta Neuropathol* 2018; 136(5): 805–810.
10. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2020; 139(3): 603–608.

11. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE, Kratz A, Wefers AK, Huang K, Pajtler KW, Schweizer L, Stichel D, Olar A, Engel NW, Lindenberg K, Harter PN, Braczynski AK, Plate KH, Dohmen H, Garvalov BK, Coras R, Hölsken A, Hewer E, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Fischer R, Beschorner R, Schittenhelm J, Staszewski O, Wani K, Varlet P, Pages M, Temming P, Lohmann D, Selt F, Witt H, Milde T, Witt O, Aronica E, Giangaspero F, Rushing E, Scheurlen W, Geisenberger C, Rodriguez FJ, Becker A, Preusser M, Haberler C, Bjerkvig R, Cryan J, Farrell M, Deckert M, Hench J, Frank S, Serrano J, Kannan K, Tsirigos A, Brück W, Hofer S, Brehmer S, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, Hans V, Rozsnoki S, Hansford JR, Kohlhof P, Kristensen BW, Lechner M, Lopes B, Mawrin C, Ketter R, Kulozik A, Khatib Z, Heppner F, Koch A, Jouvett A, Keohane C, Mühleisen H, Mueller W, Pohl U, Prinz M, Benner A, Zapatka M, Gottardo NG, Driever PH, Kramm CM, Müller HL, Rutkowski S, von Hoff K, Frühwald MC, Gnekow A, Fleischhack G, Tippelt S, Calaminus G, Monoranu CM, Perry A, Jones C, Jacques TS, Radlwimmer B, Gessi M, Pietsch T, Schramm J, Schackert G, Westphal M, Reifenberger G, Wesseling P, Weller M, Collins VP, Blümcke I, Bendszus M, Debus J, Huang A, Jabado N, Northcott PA, Paulus W, Gajjar A, Robinson GW, Taylor MD, Jaunmuktane Z, Ryzhova M, Platten M, Unterberg A, Wick W, Karajannis MA, Mittelbronn M, Acker T, Hartmann C, Aldape K, Schüller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 ; 555(7697): 469-474.
12. Capper D, Stichel D, Sahm F, Jones DTW, Schrimpf D, Sill M, Schmid S, Hovestadt V, Reuss DE, Koelsche C, Reinhardt A, Wefers AK, Huang K, Sievers P, Ebrahimi A, Schöler A, Teichmann D, Koch A, Hänggi D, Unterberg A, Platten M, Wick W, Witt O, Milde T, Korshunov A, Pfister SM, von Deimling A. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol*. 2018 ; 136(2): 181-210.
13. Carter JM, Sukov WR, Montgomery E, Goldblum JR, Billings SD, Fritchie KJ, Folpe AL. TGFBR3 and MGEA5 rearrangements in pleomorphic hyalinizing angiectatic tumors and the spectrum of related neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(9): 1182-992.
14. Carter JM, Weiss SW, Linos K, DiCaudo DJ, Folpe AL. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor: report of 18 cases of a distinctive low-grade mesenchymal neoplasm of intermediate (borderline) malignancy. *Mod Pathol*. 2014; 27(2): 294-302.
15. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012; 6: Suppl 1: S16–24.
16. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4294-4301.

17. Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, O'Connor R, Walker SR, Ambrogio L, Auclair D, McKenna A, Heinrich MC, Frank DA, Meyerson M. Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet.* 2013; 45(2): 131-2.
18. Cocco E, Benhamida J, Middha S, Zehir A, Mullaney K, Shia J, Yaeger R, Zhang L, Wong D, Villafania L, Nafa K, Scaltriti M, Drilon A, Saltz L, Schram AM, Stadler ZK, Hyman DM, Benayed R, Ladanyi M, Hechtman JF. Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. *Cancer Res.* 2019; 79(6): 1047-1053.
19. Connor A, Perez-Ordoñez B, Shago M, Skálová A, Weinreb I. Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland origin with the ETV6 gene rearrangement by FISH: expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(1): 27-34.
20. Costigan DC, Dong F. The extended spectrum of RAS-MAPK pathway mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2020; 59(3): 152-159.
21. Creytens D. "Dysplastic Lipoma" Is Probably Not a Separate Entity but Rather Belongs to the Morphological Spectrum of Atypical Spindle Cell/Pleomorphic Lipomatous Tumor. *Int J Surg Pathol.* 2020; 28(8): 929-930.
22. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21(3): 194-200.
23. den Bakker MA, den Toom DT, Damen THC, Sleddens HFBM, Meijssen IC, Delooste S, Kliffen M, Dinjens WNM. Anisometric Cell and Dysplastic Lipomas in a Retinoblastoma Patient. *Int J Surg Pathol.* 2020; 28(7): 793-798.
24. Duvvuri U, Myers JN. Cancer of the head and neck is the sixth most common cancer worldwide. *Curr Probl Surg.* 2009; 46(2): 114-7.
25. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol* 2020; 30(5): 863–866.
26. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol* 2019; 137(4): 683–687.
27. Erickson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. Nodular fasciitis: a novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion. *Lab Invest* 2011; 91(10): 1427-1433.
28. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(4): 261–269.
29. Flucke U, Shepard SJ, Bekers EM, et al. Fibro-osseous pseudotumor of digits - Expanding the spectrum of clonal transient neoplasms harboring USP6 rearrangement. *Ann Diagn Pathol* 2018; 35:53-55.

30. Garnaes E, Kiss K, Andersen L, et al. A high and increasing HPV prevalence in tonsillar cancers in Eastern Denmark, 2000-2010: the largest registry-based study to date. *Int J Cancer* 2015; 136(9): 2196-2203.
31. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9): 709-720.
32. Hofvander J, Puls F, Pillay N, Steele CD, Flanagan AM, Magnusson L, Nilsson J, Mertens F. Undifferentiated pleomorphic sarcomas with PRDM10 fusions have a distinct gene expression profile. *J Pathol.* 2019; 249(4): 425-434.
33. Hung YP, Michal M, Dubuc AM, Rosenberg AE, Nielsen GP. Dysplastic lipoma: potential diagnostic pitfall of using MDM2 RNA in situ hybridization to distinguish between lipoma and atypical lipomatous tumor. *Hum Pathol.* 2020; 101:53-57.
34. Hunter KD, Parkinson EK, Harrison PR. Profiling early head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(2): 127-35.
35. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. Human papillomavirus in non-oro-pharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head Neck Pathol* 2012; 6: Suppl 1: S104–120.
36. Kleinschmidt-DeMasters BK, Donson AM, Richmond AM, Pekmezci M, Tihan T, Foreman NK. SOX10 Distinguishes Pilocytic and Pilomyxoid Astrocytomas From Ependymomas but Shows No Differences in Expression Level in Ependymomas From Infants Versus Older Children or Among Molecular Subgroups. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016; 75(4): 295-8.
37. Kloosterman WP, Coebergh van den Braak RRJ, Pieterse M, van Roosmalen MJ, Sieuwerts AM, Stangl C, Brunekreef R, Lalmahomed ZS, Ooft S, van Galen A, Smid M, Lefebvre A, Zwartkruis F, Martens JWM, Foekens JA, Biermann K, Koudijs MJ, Ijzermans JNM, Voest EE. A Systematic Analysis of Oncogenic Gene Fusions in Primary Colon Cancer. *Cancer Res.* 2017; 77(14): 3814-3822.
38. Lasota J, Chłopek M, Lamoureux J, Christiansen J, Kowalik A, Wasąg B, Felisiak-Gołąbek A, Agaimy A, Biernat W, Canzonieri V, Centonze G, Chmielik E, Daum O, Dubová M, Dziuba I, Goertz S, Gózdź S, Guttmejer-Nasierowska A, Haglund C, Hałoń A, Hartmann A, Inaguma S, Iżycka-Świeszewska E, Kaczorowski M, Kita P, Kołos M, Kopczyński J, Michal M, Milione M, Okoń K, Pęksa R, Pyzlak M, Ristimäki A, Ryś J, Szostak B, Szpor J, Szumiło J, Teresiński L, Waloszczyk P, Wejman J, Wesołowski W, Miettinen M. Colonic Adenocarcinomas Harboring NTRK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 16 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(2): 162-173.
39. Lasota J, Chłopek M, Wasąg B, Kowalik A, Christiansen J, Lamoureux J, Kuźniacka A, Felisiak-Gołąbek A, Liu Y, Reyes TAR, Saha R, Agaimy A, Behenska K, Biernat W, Cattaneo L, Centonze G, Daum O, Daumova M, Domagała P, Dziuba I, Geppert CE, Gózdź S, Nasierowska-Guttmejer A, Hałoń A, Hartmann A, Inaguma S, Iżycka-

- Świeszewska E, Kaczorowski M, Kołos M, Kopczyński J, Michal M, Milione M, Okoń K, Pęksa R, Pyzlak M, Ryś J, Waloszczyk P, Wejman J, Miettinen M. Colorectal Adenocarcinomas Harboring ALK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 12 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44(9): 1224-1234.
40. Le Loarer F, Szuhai K, Tirode F. Round cell sarcoma with EWSR1-non-ETS fusions. In: WHO classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours (5th ed). Lyon, IARC; 2020:326-329.
41. Lewis JS Jr, Westra WH, Thompson LD, Barnes L, Cardesa A, Hunt JL, Williams MD, Slootweg PJ, Triantafyllou A, Woolgar JA, Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A. The sinonasal tract: another potential "hot spot" for carcinomas with transcriptionally-active human papillomavirus. *Head Neck Pathol*. 2014; 8(3): 241-9.
42. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. World Health Organization classification of tumours of the central nervous system (revised 4th ed). Lyon, IARC; 2016.
43. Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol* 2018; 135(4): 639–642.
44. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol* 2018; 135(3): 481–484.
45. Mohajeri A, Tayebwa J, Collin A, Nilsson J, Magnusson L, von Steyern FV, Brosjö O, Domanski HA, Larsson O, Sciot R, Debiec-Rychter M, Hornick JL, Mandahl N, Nord KH, Mertens F. Comprehensive genetic analysis identifies a pathognomonic NAB2/STAT6 fusion gene, nonrandom secondary genomic imbalances, and a characteristic gene expression profile in solitary fibrous tumor. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013; 52(10): 873-86.
46. Oliveira AM, Chou MM. USP6-induced neoplasms: the biologic spectrum of aneurysmal bone cyst and nodular fasciitis. *Hum Pathol* 2014; 45(1): 1-11.
47. Ozolek JA, Finkelstein SD, Couce ME. Gliosarcoma with epithelial differentiation: immunohistochemical and molecular characterization. A case report and review of the literature. *Mod Pathol* 2004; 17(6): 739-745.
48. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A, Hechtman JF, Christiansen J, Novara L, Tebbutt N, Fucà G, Antoniotti C, Kim ST, Murphy D, Berenato R, Morano F, Sun J, Min B, Stephens PJ, Chen M, Lazzari L, Miller VA, Shoemaker R, Amatu A, Milione M, Ross JS, Siena S, Bardelli A, Ali SM, Falcone A, de Braud F, Cremolini C. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109 (12).

49. Preusser M, Budka H, Rössler K, Hainfellner JA. OLIG2 is a useful immunohistochemical marker in differential diagnosis of clear cell primary CNS neoplasms. *Histopathology*. 2007; 50(3): 365-70.
50. Puls F, Carter JM, Pillay N, McCulloch TA, Sumathi VP, Rissler P, Fagman H, Hansson M, Amary F, Tirabosco R, Magnusson L, Nilsson J, Flanagan AM, Folpe AL, Mertens F. Overlapping morphological, immunohistochemical and genetic features of superficial CD34-positive fibroblastic tumor and PRDM10-rearranged soft tissue tumor. *Mod Pathol*. 2021 Dec 30. doi: 10.1038/s41379-021-00991-8. Epub ahead of print. PMID: 34969957.
51. Puls F, Pillay N, Fagman H, Palin-Masreliez A, Amary F, Hansson M, Kindblom LG, McCulloch TA, Meligoni G, Muc R, Rissler P, Sumathi VP, Tirabosco R, Hofvander J, Magnusson L, Nilsson J, Flanagan AM, Mertens F. PRDM10-rearranged Soft Tissue Tumor: A Clinicopathologic Study of 9 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(4): 504-513.
52. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Wang R, Su F, Iyer MK, Roychowdhury S, Siddiqui J, Pienta KJ, Kunju LP, Talpaz M, Mosquera JM, Singer S, Schuetze SM, Antonescu CR, Chinnaiyan AM. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet*. 2013; 45(2): 180-5.
53. Rosenberg AE. Myositis ossificans and fibrous pseudotumour of digits. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone* (4th ed). Lyon: IARC Press; 2013: 50-51.
54. Rosenberg AE. Pseudosarcomas of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(4): 579-586.
55. Ross JS, Wang K, Chmielecki J, Gay L, Johnson A, Chudnovsky J, Yelensky R, Lipson D, Ali SM, Elvin JA, Vergilio JA, Roels S, Miller VA, Nakamura BN, Gray A, Wong MK, Stephens PJ. The distribution of BRAF gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy. *Int J Cancer*. 2016; 138(4): 881-90.
56. Sarkar C, Sharma MC, Sudha K, Gaikwad S, Varma A. A clinico-pathological study of 29 cases of gliosarcoma with special reference to two unique variants. *Indian J Med Res* 1997; 106: 229-235.
57. Sato K, Kawazu M, Yamamoto Y, Ueno T, Kojima S, Nagae G, Abe H, Soda M, Oga T, Kohsaka S, Sai E, Yamashita Y, Iinuma H, Fukayama M, Aburatani H, Watanabe T, Mano H. Fusion Kinases Identified by Genomic Analyses of Sporadic Microsatellite Instability-High Colorectal Cancers. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(1): 378-389.
58. Sethi S, Siraj F, Roy S. Gliosarcoma with rhabdomyomatous differentiation: A case report. *Indian J Cancer* 2011; 48(1): 129-131.
59. Siegfried A, Rousseau A, Maurage CA, Pericart S, Nicaise Y, Escudie F, Grand D, Delrieu A, Gomez-Brouchet A, Le Guellec S, Franchet C, Boetto S, Vinchon M, Sol JC, Roux FE, Rigau V, Bertozzi AI, Jones DTW, Figarella-Branger D, Uro-Coste E.

- EWSR1-PATZ1 gene fusion may define a new glioneuronal tumor entity. *Brain Pathol.* 2019; 29(1): 53-62.
60. Skálová A, Banečkova M, Thompson LDR, Ptáková N, Stevens TM, Brcic L, Hycza M, Michal M Jr, Simpson RHW, Santana T, Michal M, Vaněček T, Leivo I. Expanding the Molecular Spectrum of Secretory Carcinoma of Salivary Glands With a Novel VIM-RET Fusion. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(10): 1295-1307.
 61. Skálová A, Bell D, Bishop JA, Inagaki H, Seethala R, Vielh P. Secretory carcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. *WHO classification of head and neck tumors (4th ed).* Lyon, IARC; 2017: 177-178.
 62. Skálová A, Vanecek T, Majewska H, Laco J, Grossmann P, Simpson RH, Hauer L, Andrlé P, Hosticka L, Branžovský J, Michal M. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands with high-grade transformation: report of 3 cases with the ETV6-NTRK3 gene fusion and analysis of TP53, β -catenin, EGFR, and CCND1 genes. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(1): 23-33.
 63. Skalova A, Vanecek T, Martinek P, Weinreb I, Stevens TM, Simpson RHW, Hycza M, Rupp NJ, Baneckova M, Michal M Jr, Slouka D, Svoboda T, Metelkova A, Etebarian A, Pavelka J, Potts SJ, Christiansen J, Steiner P, Michal M. Molecular Profiling of Mammary Analog Secretory Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring a Novel ETV6-RET Translocation: Report of 10 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(2): 234-246.
 64. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, Starek I, Geierova M, Simpson RH, Passador-Santos F, Ryska A, Leivo I, Kinkor Z, Michal M. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(5):599-608.
 65. Skálová A, Vanecek T, Uro-Coste E, Bishop JA, Weinreb I, Thompson LDR, de Sanctis S, Schiavo-Lena M, Laco J, Badoual C, Santana Conceição T, Ptáková N, Baněčkova M, Miesbauerová M, Michal M. Molecular Profiling of Salivary Gland Intraductal Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring NCOA4-RET and Novel TRIM27-RET Fusions: A Report of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(11): 1445-1455.
 66. Suurmeier AJH, Antonescu CR. NTRK-rearranged spindle cell neoplasm (emerging). In: *WHO classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours (5th ed).* Lyon, IARC; 2020:287-287.
 67. Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Sung YS, Cotzia P, Fletcher CDM, Antonescu CR. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57(12): 611-621.
 68. Švajdler M, Michal M, Takáčová M, Baumöhlová H, Švajdler P, Michal M. Jaká je Vaše diagnóza? Fibrooseálny pseudotumor prstov (fibro-osseal pseudotumor of digits). *Cesk Patol* 2019; 55(2): 120-121, 126.

69. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, Lamberg MA. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br J Oral Surg* 1983; 21(2): 147–153.
70. Tinhofer I, Jöhrens K, Keilholz U, et al. Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. *Eur J Cancer* 2015; 51(4): 514-521.
71. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(4-5): 309-316.
72. WHO classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Central nervous system tumours (5th ed). Lyon, IARC; 2021.

POĎAKOVANIE

Ďakujem prof. MUDr. Michalovi Michalovi, za poskytnuté zázemie a podporu ako aj za dlhoročné priateľstvo presahujúce rámec spoločného profesionálneho pôsobenia na Šiklovom ústave patológie a v Biooptické laboratoři s.r.o.

Ďakujem všetkým kolegom bez ktorých by realizácia žiadneho vedeckého projektu nebola možná: kolegom patológom, priateľom z klinických oddelení, skvelým genetikom. Špeciálne poďakovanie patrí prof. RNDr. Romanovi Mezencevovi.

Ďakujem mojim rodičom, ktorí pre mňa aj dnes stále predstavujú nedosiahnuteľný vzor. Túto prácu s láskou venujem mamke Alene a môjmu zosnulému otcovi Mariánovi, ktorý ma priviedol k patológii.

Ďakujem Kristýne Pivovarčíkovej, za podporu a trpezlivosť.