

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

Šiklův ústav patologie LF a FN v Plzni



Autoreferát doktorské dizertační práce

Vzácné nádory trávicího traktu

Rare tumors of gastrointestinal tract

MUDr. Magdaléna Dubová

Plzeň 2017

Obor: Patologie

Školitel: Doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

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

Uchazeč: MUDr. Magdaléna Dubová

Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Michal Michal

Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Školitel: Doc. MUDr. Ondřej Daum, Ph.D.

Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni

Oponenti: RNDr. Radek Šíma, Ph.D.

Biologické centrum AV ČR, v.v.i., České Budějovice

Doc. MUDr. Tomáš Jirásek, PhD.

Krajská nemocnice Liberec a.s., PATOS, Oddělení patologie

Autoreferát byl rozeslán dne: _____

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

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

Abstrakt

Nádory trávicího traktu patří celosvětově mezi nejčastější neoplázie. Morfologicky i klinicky jde o heterogenní skupinu lézí, v níž přední místo zaujímají nádory epitelového původu. Ve stínu této majoritní skupiny zůstávají vzácnější nádory neepitelové provenience, zejména nádory mezenchymální. Díky současným diagnostickým možnostem byla odhalena patogeneze i molekulárně genetická podstata řady těchto lézí. Získané informace ovlivnily nejen diferenciálně diagnostický postup, ale přispěly i k vývoji cílené terapie, čímž vedly k prodloužení přežívání a zvýšení kvality života postižených pacientů.

Cílem studia bylo ozřejmit molekulárně genetické podklady, případně diferenciálně diagnostické znaky vybraných mezenchymálních nádorů trávicího traktu. Zdrojem materiálu pro studium byl archiv bioptického materiálu Šiklova ústavu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Registr nádorů přednosty Šiklova ústavu patologie Prof. MUDr. Michala Michala.

Předkládaná dizertační práce je rozdělena do dvou částí. První část je věnována obecné problematice vzácných tumorů gastrointestinálního systému se zvláštním přihlédnutím ke gastrointestinálnímu stromálnímu tumoru. Ve druhé části jsou shrnuty výsledky práce v podobě pěti komentovaných článků.

Summary

Tumors of digestive tract are among the most common neoplasms worldwide.

Morphologically and clinically, they represent a heterogenous group of lesions, in which the tumors of epithelial origin occupy a leading position. Due to their rarity, tumors of non-epithelial, mainly mesenchymal origin remain hidden in the shade cast by the huge category of epithelial tumors. Thanks to the current diagnostic opportunities, the pathogenesis and molecular genetics of many of these lesions have been revealed. New data has influenced not only the differential diagnosis algorithms, but also has contributed to the development of targeted therapy, which leads to prolongation of survival and improvement of quality of life of affected patients.

The aim of the study was to elucidate the molecular genetic background and associated differential diagnostic signs of selected mesenchymal tumors of the digestive tract. Material for the study was retrieved from the archives of Šikl's Department of Pathology of Medical Faculty of Charles University in Pilsen and the Tumor Registry of the Head of Šikl's Department of Pathology, Professor Michal Michal, M.D..

The doctoral thesis is divided into two parts. The first part introduces the issue of rare tumors of the gastrointestinal system, with particular attention to the gastrointestinal stromal tumor. The second part summarizes the results of the work in the form of five commented articles.

Obsah

Abstrakt	3
Summary	4
Cíle práce a publikované výsledky.....	6
KIT mutations and sequence changes in genes encoding SDH complex possibly need not be mutually exclusive in gastrointestinal stromal tumors.	6
Utility of immunohistochemical investigation of SDHB and molecular genetic analysis of SDH genes in the differential diagnosis of mesenchymal tumors of GIT.....	8
Nonsyndromic intestinal lipomas are probably not associated with mutations of PDGFRA.	10
Jaká je Vaše diagnóza? DOG1 imunoexprese v měkkotkáňových nádorech.....	11
Distribution of SDHC methylation in neoplastic and non-neoplastic tissue in patients with Carney triad.	13
Závěr.....	14
Vybraná literatura.....	15
Přehled publikační činnosti	23
Přednášky	27
Postery.....	29

Cíle práce a publikované výsledky

KIT mutations and sequence changes in genes encoding SDH complex possibly need not be mutually exclusive in gastrointestinal stromal tumors.

Cíl práce

- Reklasifikace primárního extragastrického nádoru a korelace jeho morfologických a imunohistochemických znaků s molekulárně genetickým profilem.

Souhrn

V rámci rozsáhlejší studie imunohistochemického a molekulárně genetického profilu mezenchymálních nádorů trávicího traktu byl publikován samostatný případ 52letého muže, který podstoupil extirpaci objemného tumoru (rozm. 13,9 x 7,6 x 10,4 cm) lokalizovaného v zadním mediastinu, přičemž nebylo možné vyloučit jeho přímý vztah ke stěně jícnu. Tumor byl na spádovém pracovišti primárně diagnostikován jako pleomorfní rhabdomyosarkom vzhledem k fokální imunopozitivitě nádorových buněk v barvení protilátkou proti desminu. 18 měsíců po operaci byla pomocí PET/CT prokázána přítomnost metastáz v podbrániční krajině a byla indikována resekce distální části jícnu, proximální části žaludku, omenta a sleziny. V omentu bylo nalezeno 8 metastáz tvořených epiteloidními buňkami negativními v imunohistochemickém průkazu protilátkami proti cytokeratinům, S100 proteinu, HMB-45, SMA, desminu, myogenu, OCT3/4 a SALL4. Vyšetření protilátkou proti SDHB bylo pouze fokálně slabě pozitivní. Naopak pozitivně nádorové buňky reagovaly s protilátkou proti proteinu KIT (CD 117). Následně byla zrevidována i tkáň primárního nádoru, který byl rovněž KIT pozitivní. Nádor byl na základě těchto výsledků reklasifikován na GIST a bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření genů *KIT*, *PDGFRA* a *SDHB*, *SDHC* a *SDHD*.

Analýza sledovaných genů v primárním nádoru i v metastázách prokázala nejen delecii v exonu 11 genu *KIT* (p.W557_K558), ale i změnu sekvence v genu *SDHD* (p.G12S), jejíž význam je dosud nejasný. Lze však předpokládat, že jemně granulární cytoplasma nádorových buněk vzdáleně připomínajících onkocyty, spolu se slabou imunopozitivitou SDHB a naopak silnou granulární pozitivitou AMA, může být odrazem pseudohypoxie

vzniklé v důsledku této sekvenční změny, která mohla přispívat k destabilizaci celého mitochondriálního SDH enzymatického komplexu.

Tento případ by mohl vyvracet dosavadní předpoklad, že simultánní mutace genů *KIT/PDGFR* a *SDHx* se vzájemně vylučují. Zároveň lze tento případ považovat za první publikovaný případ SDHB negativního GISTu lokalizovaného mimo žaludeční stěnu.

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

Cíl práce

- Imunohistochemické vyšetření exprese SDHB a ověření přítomnosti mutací genů kódujících mitochondriální sukcinátdehydrogenázu molekulárně genetickým vyšetřením v nádorech, které vstupují do diferenciální diagnostiky GISTu.

Souhrn

Do studie bylo zařazeno 11 *KIT/PDGFRA* wt GISTů, 12 schwannomů žaludku (GS), 20 solitárních fibrózních tumorů (SFT), 4 leiomyomy (LM), 16 leiomyosarkomů (LMS), 5 synoviálních sarkomů (SS), 3 endometriální stromální sarkomy (ESS) a 1 inflamatorní myofibroblastický tumor ilea (IMT). Jako kontroly byly použity 3 sporadické GISTy s prokázanou mutací *KIT/PDGFRA*. Všechny vzorky byly zpracovány standardním způsobem a následně obarveny protilátkou SDHB, k vyloučení falešné negativy byly použity dva různé klony této protilátky (polyclonal, 1:100, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA; 21A11, 1:100, Abcam, Cambridge, MA), jako vnitřní kontrola posloužily nenádorové endotelové buňky. DNA pro molekulárně genetické vyšetření kódujících sekvencí genů *KIT*, *PDGFRA*, *SDHB*, *SDHC* a *SDHD* byla extrahována z parafinových bloků (NucleoSpin® Tissue Kit - MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, Düren, Germany) a analyzována pomocí PCR a metody přímého sekvenování.

Žádný z vyšetřovaných mezenchymálních nádorů kromě GISTu nebyl skutečně SDHB negativní. U žádného GS, LM, LMS, SS, ESS ani IMT nebyly prokázány mutace v genech *SDHB*, *SDHC* či *SDHD*. Pouze ve 2 GISTech a 2 SFT byly nalezeny sekvenční změny v genech *SDHB* (p.S163P) a *SDHD* (p.G12S).

Význam těchto změn je prozatím nejasný. Vzhledem k tomu, že 3 z těchto tumorů byly SDHB pozitivní, jeden GIST (popsaný výše – viz 2.1) měl mutaci genu *KIT* a navíc byla změna sekvence genu *SDHD* pozorována i v nenádorové tkáni tohoto pacienta, nejedná se pravděpodobně o pravé iniciační mutace, nýbrž o změny charakteru polymorfizmu, které by

mohly vést k narušení mitochondriálního metabolismu a přispívat k růstu tumoru iniciovanému jinými mutacemi.

Z této práce dále vyplývá, že hodnocení SDHB positivity/negativity v mezenchymálních nádorech trávicího traktu je poměrně obtížné a může být zatíženo subjektivní chybou vzhledem k přítomnosti malého množství cytoplazmy v nádorových buňkách, absenci vnitřní kontroly i použitím klonu protilátky.

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

Cíl práce

- Molekulárně genetická analýza mutací v exonech 12, 14 a 18 genu *PDGFRA* ve skupině sporadických intestinálních lipomů, které by mohly představovat sporadický protějšek k nádorům vznikajícím v rámci tzv. PDGFRA-mutantního syndromu

Souhrn

PDGFRA-mutantní syndrom je vzácné, autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné germinální mutací genu *PDGFRA*, charakterizované výskytem mnohočetných mezenchymálních nádorů, mezi které patří žaludeční GISTy, Vaňkovy tumory, fibromy a intestinální lipomy.

Asociace sporadických GISTů, Vaňkových tumorů a gastrointestinálních fibromů s mutacemi genu *PDGFRA* je známa z literatury již delší dobu, dosud však nebyla provedena studie molekulárně genetického profilu sporadicky se vyskytujících intestinálních lipomů. Do studie bylo zařazeno 20 intestinálních lipomů získaných od 17 pacientů. DNA pro molekulárně genetické vyšetření mutací v exonech 12, 14 a 18 genu *PDGFRA* byla extrahována z parafinových bloků (QIASymphony DNA Mini Kit; Qiagen, Hilden, Germany) a vyšetřena pomocí PCR a metody přímého sekvenování.

4 vzorky byly neanalyzovatelné, v ostatních 16 nádorech nebyly prokázány mutace ani specifické změny sekvence ve vyšetřovaných exonech genu *PDGFRA*.

Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že mutace v tzv. „hot-spots“ odpovídajících exonům 12, 14 a 18 genu *PDGFRA* nehrají významnou roli v patogenezi sporadických intestinálních lipomů.

Jaká je Vaše diagnóza? DOG1 imunoexprese v měkkotkáňových nádorech.

Cíl práce

- Poukázání na tzv. „pitfall“ případy, které mohou díky své morfologii, prezentaci, neobvyklé lokalizaci i aberantní imunoexpresi DOG1 představovat závažný diagnostický problém.

Souhrn

V této práci byly prezentovány tři případy měkkotkáňových nádorů recentně diagnostikovaných na našem pracovišti, v jejichž diagnostice sehrálo ve všech případech zásadní roli molekulárně genetické vyšetření.

První případ představoval nádorový uzel v periskapulární lokalizaci. Jednalo se o 56letou ženu, která před 11 lety podstoupila resekci GISTu. Současná léze byla tvořená svazky blandně vyhlížejících vřetenitých buněk obklopených kolagenózním stromatem, které byly pozitivní v průkazu SMA, β -cateninu a negativní v barvení protilátkou proti CD117 a DOG1. Přestože morfologie, imunohistochemický profil i lokalizace vzbuzovaly v prvé řadě podezření na desmoid, byla vzhledem k anamnestickému údaji o resekci GISTu v minulosti provedena analýza mutací *KIT*, *PDGFRA* a *CTNNB1*. Molekulárně genetické vyšetření překvapivě odhalilo mutaci v exonu 11 genu *KIT* a případ byl uzavřen jako metastáza GISTu.

Ve druhém případě se jednalo o 46letou ženu, které byl v 15 letech resekován nádor žaludku diagnostikovaný jako leiomyosarkom. Této pacientce bylo ve 35 letech diagnostikováno ložisko v pravé plíci suspektní z metastázy tumoru žaludku, v anamnéze byl rovněž přítomen údaj o histologicky verifikovaném extraadrenálním paragangliomu odstraněném v minulosti a podezření na adenom pravé nadledviny a fechromocytom levé nadledviny z posledního CT vyšetření. Na naše pracoviště byl zaslán parafínový blok obsahující tkáň primárního nádoru žaludku, který byl tvořen smíšenou populací vřetenitých a epiteloidních buněk s plexiformním a nodulárním uspořádáním, které byly CD117 a DOG1 imunopozitivní. Na základě výsledků imunohistochemického vyšetření byl nádor reklasifikován na GIST. Vzhledem k typické morfologii, lokalizaci i nádorové multiplicitě pacientky bylo doplněno komplexní imunohistochemické vyšetření, které prokázalo ztrátu

exprese SDHB, která byla sdílená s feochromocytomem levé nadledviny. Vzhledem k těmto výsledkům bylo vysloveno podezření na Carneyho trias či Carney-Stratakis syndrom, k jejichž odlišení bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření, které neprokázalo germinální mutaci *SDHx*, ale odhalilo metylaci promotoru genu *SDHC*, která je diagnostickým znakem Carneyho trias.

Třetím případem byl maligní nádor žaludku 78leté ženy se suspektním metastatickým rozsevem v levé plicí a na peritoneu. Nádor sestával z monotónní infiltrace buňkami s minimálním množstvím cytoplazmy, které byly DOG1 imunopozitivní. Průkaz exprese proteinu CD117 a cytokeratinů protilátkou OSCAR byl negativní. Vzhledem morfolonii netypické pro GIST bylo doplněno imunohistochemické vyšetření protilátkou TLE-1, které bylo pozitivní, a dále molekulárně genetické vyšetření, které vyloučilo mutace *KIT* a *PDGFRA* a prokázalo translokaci t(X;18) charakteristickou pro synoviální sarkom.

Distribution of SDHC methylation in neoplastic and non-neoplastic tissue in patients with Carney triad.

Cíl práce

- Potvrzení či vyloučení metylace promotoru genu *SDHC* v nenádorové tkáni u pacientů s Carneyho trias a diskuse nad jejím možným významem.

Souhrn

Nedávno prokázaná hypermetylace promotoru genu *SDHC* umožňující odlišení Carneyho trias od syndromu Carney-Stratakis je v současné době předmětem vědeckého zájmu. Hypermetylace promotoru genu *SDHC* byla popsána nejen v nádorové tkáni, ale i v krvi a slinách pacientů s Carneyho trias. Zejména v případě krevních vzorků však nelze spolehlivě vyloučit možnost jejich kontaminace cirkulující nádorovou DNA (ctDNA).

Cílem této práce bylo ověření přítomnosti hypermetylace *SDHC* v nádorové i solidní nenádorové tkáni tří pacientů s potvrzenou diagnózou Carneyho trias. Ve všech třech případech se jednalo o ženy, kterým byl v dětství resekován žaludeční GIST, jehož buňky vykazovaly ztrátu exprese *SDHB* (která byla v jednom případě sdílená s feochromocytomem). Ve dvou případech byly přítomny další nádory charakteristické pro Carneyho trias. Molekulárně genetické vyšetření *KIT*, *PDGFRA*, *SDHB*, *SDHC* a *SDHD* prokázalo pouze v jednom GISTu polymorfismus v genech *KIT* (exon 17) a *PDGFRA* (exony 12 a 18). Následně bylo provedeno vyšetření metylace promotoru genu *SDHC*, které bylo pozitivní ve všech třech GISTech a nenádorové žaludeční tkáni jedné pacientky, zatímco ve stěně duodena a břišní lymfatické uzlině získaných od druhých dvou pacientek nebyla tato hypermetylace prokázána. Na základě těchto výsledků lze ve shodě s dalšími studiemi předpokládat, že genetickým podkladem Carneyho trias je postzygotický somatický mozaicismus. Domníváme se, že průkaz hypermetylace promotoru genu *SDHC* v nenádorové žaludeční tkáni by mohl vysvětlovat multifokální distribuci GISTu typickou pro Carneyho trias. Není rovněž vyloučeno, že u takovýchto pacientů hrozí vyšší riziko rekurence či vzniku dalších nádorů. Bohužel dosud zůstává nevysvětleno, jaké prvotní příčiny vedou k hypermetylaci promotoru genu *SDHC*, stejně tak není jasné, proč se tato epigenetická změna vyskytuje pouze ve vybraných morfologicky i embryologicky nesourodých tkáních.

Závěr

Studie vzácných nádorů trávicího traktu v rámci doktorské dizertační práce prokázaly několik variant genů *SDHx* dosud nejasného významu v souboru solitárních fibrózních tumorů a v ojedinělém případě mediastinálního GISTu s patogenní mutací genu *KIT*. Dále byla prokázána absence somatických mutací genu *PDGFRA* v intestinálních lipomech, což uvádí v pochybnost předpoklad o úloze germinálních mutací *PDGFRA* v onkogenezi lipomů vyskytujících se v rámci „*PDGFRA*-mutantního syndromu“. Kazuistickou formou byla demonstrována problematika imunoexpresí DOG1 v diferenciální diagnostice mezenchymálních nádorů trávicího traktu. V poslední, dosud nepublikované studii distribuce metylace *SDHC* v nenádorových tkáních pacientů s Carneyho trias byla prokázána metylace *SDHC* v nenádorové stěně žaludku, avšak nikoli v lymfatických uzlinách nebo duodenu, což by mohlo vysvětlovat tendenci k multifokalitě a recidivám žaludečního GISTu u těchto pacientů.

Vybraná literatura

Agaimy, A., Terracciano, L.M., Dirnhofer, S., et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol*, 2009, 62(7): 613-6.

Agaimy, A., Vassos, N., Croner, R.S. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(9): 852-62.

Agaram, N.P., Chen, C.L., Zhang, L., et al. Recurrent MYOD1 mutations in pediatric and adult sclerosing and spindle cell rhabdomyosarcomas: evidence for a common pathogenesis. *Genes Chromosome Canc*, 2014, 53(9): 779-87.

Alassiri, A.H., Ali, R.H., Shen, Y., et al. ETV6-NTRK3 Is Expressed in a Subset of ALK-Negative Inflammatory Myofibroblastic Tumors. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(8): 1051-61.

Alkhuziem, M., Burgoyne, A.M., Fanta, P.T., et al. The Call of "The Wild"-Type GIST: It's Time for Domestication. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(5): 551-554.

Antonescu, C.R., Suurmeijer, A.J., Zhang, L., et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(7): 957-67.

Asada, Y., Isomoto, H., Akama, F., et al. Metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma of the sigmoid colon three years after hysterectomy. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(15): 2367-9.

Boikos, S.A., Pappo, A.S., Killian, J.K., et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFR α Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol*, 2016, 2(7): 922-8.

Boikos, S.A., Xekouki, P., Fumagalli, E., et al. Carney triad can be (rarely) associated with germline succinate dehydrogenase defects. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(4): 569-73.

Brenca, M., Rossi, S., Polano, M., et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol*, 2016, 238(4): 543-9.

Carney, J.A., Sheps, S.G., Go, V.L., et al. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med*, 1977, 296(26): 1517-8.

Carney, J.A.,Stratakis, C.A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*, 2002, 108(2): 132-9.

Cessna, M.H., Zhou, H., Perkins, S.L., et al. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(9): 1150-7.

Cessna, M.H., Zhou, H., Sanger, W.G., et al. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: a study of 135 cases. *Mod Pathol*, 2002, 15(9): 931-8.

Colombo, P., Rahal, D., Grizzi, F., et al. Localized intra-abdominal fibromatosis of the small bowel mimicking a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(33): 5226-8.

Corless, C.L. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*, 2014, 27 Suppl 1: S1-16.

Daum, O., Hatlova, J., Mandys, V., et al. Comparison of morphological, immunohistochemical, and molecular genetic features of inflammatory fibroid polyps (Vanek's tumors). *Virchows Arch*, 2010, 456(5): 491-497.

Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y.K., et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295-302.

Fletcher, C.D., Berman, J.J., Corless, C., et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-65.

Gibson, J.A.,Hornick, J.L. Mucosal Schwann cell "hamartoma": clinicopathologic study of 26 neural colorectal polyps distinct from neurofibromas and mucosal neuromas. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(5): 781-7.

Gill, A.J., Chou, A., Vilain, R., et al. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(5): 636-44.

Haller, F., Moskalev, E.A., Faucz, F.R., et al. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4): 567-77.

Heinrich, M.C., Corless, C.L., Duensing, A., et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003, 299(5607): 708-10.

Hilal, L., Barada, K., Mukherji, D., et al. Gastrointestinal (GI) leiomyosarcoma (LMS) case series and review on diagnosis, management, and prognosis. *Med Oncol*, 2016, 33(2): 20.

Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998, 279(5350): 577-80.

Hirota, S., Ohashi, A., Nishida, T., et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 660-7.

Hostein, I., Faur, N., Primois, C., et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(1): 141-8.

Hrzenjak, A. JAZF1/SUZ12 gene fusion in endometrial stromal sarcomas. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11: 15.

Huss, S., Kunstlinger, H., Wardelmann, E., et al. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Mod Pathol*, 2013, 26(7): 1004-12.

Chan, O.T., Haghghi, P. Hamartomatous polyps of the colon: ganglioneuromatous, stromal, and lipomatous. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(10): 1561-6.

Choi, Y.J., Jung, S.H., Kim, M.S., et al. Genomic landscape of endometrial stromal sarcoma of uterus. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33319-28.

Janeway, K.A., Kim, S.Y., Lodish, M., et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(1): 314-8.

Joensuu, H., Roberts, P.J., Sarlomo-Rikala, M., et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1052-6.

Kang, G., Park, H.J., Kim, J.Y., et al. Glomus tumor of the stomach: a clinicopathologic analysis of 10 cases and review of the literature. *Gut Liver*, 2012, 6(1): 52-7.

Killian, J.K., Miettinen, M., Walker, R.L., et al. Recurrent epimutation of SDHC in gastrointestinal stromal tumors. *Sci Transl Med*, 2014, 6(268): 268ra177.

Koelsche, C., Schweizer, L., Renner, M., et al. Nuclear relocation of STAT6 reliably predicts NAB2-STAT6 fusion for the diagnosis of solitary fibrous tumour. *Histopathology*, 2014, 65(5): 613-22.

Lasota, J., Felisiak-Golabek, A., Wasag, B., et al. Frequency and clinicopathologic profile of PIK3CA mutant GISTs: molecular genetic study of 529 cases. *Mod Pathol*, 2016, 29(3): 275-82.

Lasota, J., Xi, L., Coates, T., et al. No KRAS mutations found in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): molecular genetic study of 514 cases. *Mod Pathol*, 2013, 26(11): 1488-91.

Lopes, L.F., West, R.B., Bacchi, L.M., et al. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): Comparison between 2 different antibodies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2010, 18(4): 333-7.

Miettinen, M., Killian, J.K., Wang, Z.F., et al. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(2): 234-40.

Miettinen, M., Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 70-83.

Miettinen, M., Makhlof, H., Sobin, L.H., et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study

of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(4): 477-89.

Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M., Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*, 1999, 30(10): 1213-20.

Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M., Sobin, L.H., et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(10): 1339-52.

Miettinen, M., Sobin, L.H., Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(1): 52-68.

Montgomery, E., Torbenson, M.S., Kaushal, M., et al. Beta-catenin immunohistochemistry separates mesenteric fibromatosis from gastrointestinal stromal tumor and sclerosing mesenteritis. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(10): 1296-301.

Nakamura, Y., Inui, K., Yoshino, J., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory fibrosarcoma) of the pancreas: a case report. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(62): 625-8.

Nishida, T., Hirota, S., Taniguchi, M., et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet*, 1998, 19(4): 323-4.

Nishida, T., Tsujimoto, M., Takahashi, T., et al. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol*, 2016, 51(6): 571-8.

Novelli, M., Rossi, S., Rodriguez-Justo, M., et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*, 2010, 57(2): 259-70.

Pandey, D., Verma, A., Akhtar, A., et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour of Small Intestine Presenting as Ileo-Ileal Intussusception - A Rare Tumour with Unusual Complication. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(5): XD03-XD04.

Pantaleo, M.A., Urbini, M., Indio, V., et al. Genome-Wide Analysis Identifies MEN1 and MAX Mutations and a Neuroendocrine-Like Molecular Heterogeneity in Quadruple WT GIST. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(5): 553-562.

- Okamura, K., Yamamoto, H., Ishimaru, Y., et al. Clinical characteristics and surgical treatment of perianal and perineal rhabdomyosarcoma: analysis of Japanese patients and comparison with IRSG reports. *Pediatr Surg Int*, 2006, 22(2): 129-34.
- Purgina, B., Rao, U.N., Miettinen, M., et al. AIDS-Related EBV-Associated Smooth Muscle Tumors: A Review of 64 Published Cases. *Patholog Res Int*, 2011, 2011: 561548.
- Quattrone, A., Wozniak, A., Dewaele, B., et al. Frequent mono-allelic loss associated with deficient PTEN expression in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*, 2014, 27(11): 1510-20.
- Rekhi, B., Basak, R., Desai, S.B., et al. Immunohistochemical validation of TLE1, a novel marker, for synovial sarcomas. *Indian J Med Res*, 2012, 136(5): 766-75.
- Romeo, S., Rossi, S., Acosta Marin, M., et al. Primary Synovial Sarcoma (SS) of the digestive system: a molecular and clinicopathological study of fifteen cases. *Clin Sarcoma Res*, 2015, 5: 7.
- Serrano, C., George, S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(3): 115-27.
- Serrano, C., Wang, Y., Marino-Enriquez, A., et al. KRAS and KIT Gatekeeper Mutations Confer Polyclonal Primary Imatinib Resistance in GI Stromal Tumors: Relevance of Concomitant Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT Dysregulation. *J Clin Oncol*, 2015, 33(22): e93-6.
- Shi, E., Chmielecki, J., Tang, C.M., et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 339.
- Shi, S.S., Wu, N., He, Y., et al. EGFR gene mutation in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*, 2017, 71(4): 553-561.
- Schaefer, I.M., Wang, Y., Liang, C.W., et al. MAX inactivation is an early event in GIST development that regulates p16 and cell proliferation. *Nat Commun*, 2017, 8: 14674.

Schmitt-Ney, M., Camussi, G. The PAX3-FOXO1 fusion protein present in rhabdomyosarcoma interferes with normal FOXO activity and the TGF-beta pathway. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121474.

Soreide, K., Sandvik, O.M., Soreide, J.A., et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40: 39-46.

Takahashi, Y., Shimizu, S., Ishida, T., et al. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(5): 724-8.

Vanek, J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am J Pathol*, 1949, 25(3): 397-411.

Wang, Q., Zhao, X., Han, P. Endometrial stromal sarcoma arising in colorectal endometriosis: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2015, 2015: 534273.

Wang, Y.M., Gu, M.L., Ji, F. Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2303-14.

Wilde, B.K., Senger, J.L., Kanthan, R. Gastrointestinal schwannoma: an unusual colonic lesion mimicking adenocarcinoma. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24(4): 233-6.

Wong, N.A., Shelley-Fraser, G. Specificity of DOG1 (K9 clone) and protein kinase C theta (clone 27) as immunohistochemical markers of gastrointestinal stromal tumour. *Histopathology*, 2010, 57(2): 250-8.

Xu, Z., Huo, X., Tang, C., et al. Frequent KIT mutations in human gastrointestinal stromal tumors. *Sci Rep*, 2014, 4: 5907.

Yamamoto, H., Yoshida, A., Taguchi, K., et al. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology*, 2016, 69(1): 72-83.

Yantiss, R.K., Nielsen, G.P., Lauwers, G.Y., et al. Reactive nodular fibrous pseudotumor of the gastrointestinal tract and mesentery: a clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(4): 532-40.

Yoshida, A., Tsuta, K., Ohno, M., et al. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(4): 552-9.

Younus, J., Verma, S., Franek, J., et al. Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour in imatinib mesylate-resistant patients: recommendations and evidence. *Curr Oncol*, 2010, 17(4): 4-10.

Přehled publikační činnosti

Daum O., Sedivcova M., Dubova M., Michal M. **KIT mutations and sequence changes in genes encoding SDH complex possibly need not be mutually exclusive in gastrointestinal stromal tumors.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2012 Oct;20(5):523-4.

Peckova K, Grossmann P, Bulimbasic S, Sperga M, Perez Montiel D, Daum O, Rotterova P, Kokoskova B, Vesela P, Pivovarcikova K, Bauleth K, Branzovsky J, Dubova M., Hora M, Michal M, Hes O. **Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma-further immunohistochemical and molecular genetic characteristics of unusual entity.** *Ann Diagn Pathol.* 2014 Oct;18(5):291-6.

Peckova K, Vanecek T, Martinek P, Spagnolo D, Kuroda N, Brunelli M, Vranic S, Djuricic S, Rotterova P, Daum O, Kokoskova B, Vesela P, Pivovarcikova K, Bauleth K, Dubova M., Kalusova K, Hora M, Michal M, Hes O. **Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature.** *Ann Diagn Pathol.* 2014 Dec;18(6):351-7.

Dubova M., Sedivcova M, Michal M, Kokoskova B, Ryska A, Smid D, Daum O. **Utility of immunohistochemical investigation of SDHB and molecular genetic analysis of SDH genes in the differential diagnosis of mesenchymal tumors of GIT.** *Histol Histopathol.* 2015 Feb;30(2):223-32.

Hayes M, Peckova K, Martinek P, Hora M, Kalusova K, Straka L, Daum O, Kokoskova B, Rotterova P, Pivovarčikova K, Branzovsky J, Dubova M., Vesela P, Michal M, Hes O. **Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma.** *Virchows Arch.* 2015 Mar;466(3):313-22.

Peckova K, Martinek P, Sperga M, Montiel DP, Daum O, Rotterova P, Kalusová K, Hora M, Pivovarcikova K, Rychly B, Vranic S, Davidson W, Vodicka J, Dubová M., Michal M, Hes O. **Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma.** *Ann Diagn Pathol.* 2015 Aug;19(4):226-31.

Peckova K, Martinek P, Ohe C, Kuroda N, Bulimbasic S, Condom Mundo E, Perez Montiel D, Lopez JI, Daum O, Rotterova P, Kokoskova B, Dubova M, Pivovarcikova K, Bauleth K, Grossmann P, Hora M, Kalusova K, Davidson W, Slouka D, Miroslav S, Buzrla P, Hynek M, Michal M, Hes O. **Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine and neuroendocrine-like features. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and array comparative genomic hybridization analysis of 18 cases and review of the literature.** *Ann Diagn Pathol.* 2015 Aug;19(4):261-8.

Ulamec M, Skenderi F, Zhou M, Krušlin B, Martínek P, Grossmann P, Peckova K, Alvarado-Cabrero I, Kalusova K, Kokoskova B, Rotterova P, Hora M, Daum O, Dubova M, Bauleth K, Slouka D, Sperga M, Davidson W, Rychly B, Perez Montiel D, Michal M, Hes O. **Molecular Genetic Alterations in Renal Cell Carcinomas With Tubulocystic Pattern: Tubulocystic Renal Cell Carcinoma, Tubulocystic Renal Cell Carcinoma With Heterogenous Component and Familial Leiomyomatosis-associated Renal Cell Carcinoma. Clinicopathologic and Molecular Genetic Analysis of 15 Cases.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016 Aug;24(7):521-30.

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.

Dubova M, Sedivcova M, Saskova B, Hadravska S, Daum O. **Nonsyndromic Intestinal Lipomas are Probably not Associated With Mutations of PDGFRA.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017 Oct;25(9):664-667.

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. Epub 2016 Apr 12.

Daum O, Dubová M, Švajdler M. **Patologická diagnostika nerefluxních ezofagitid.** *Cesk Patol.* 2016;52(1):23-30.

Dušek M, Hadravský L, Černá K, Stehlík J, Švajdler M, Kokošková B, Dubová M, Michal M, Daum O. **Diagnóza Lynchova syndromu od patologa.** *Klin Onkol.* 2016;29(3):180-6.

Michal M, Kazakov DV, Dunder P, Peckova K, Agaimy A, Kutzner H, Havlicek F, Daum O, Dubova M, Michal M. **Histiocytosis With Raisinoid Nuclei: A Unifying Concept for Lesions Reported Under Different Names as Nodular Mesothelial/Histiocytic Hyperplasia, Mesothelial/Monocytic Incidental Cardiac Excrescences, Intralymphatic Histiocytosis, and Others: A Report of 50 Cases.** *Am J Surg Pathol.* 2016 Nov;40(11):1507-1516.

Krizkova V, Dubova M, Susova S, Vycital O, Bruha J, Skala M, Liska V, Daum O, Soucek P. **Protein expression of ATP-binding cassette transporters ABCC10 and ABCC11 associates with survival of colorectal cancer patients.** *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Sep;78(3):595-603.

Švajdler M, Dubová M, Daum O. **Jaká je Vaše diagnóza? Inflamatórný polyp hrubého čreva s bizarnými stromálnymi bunkami.** *Cesk Patol.* 2017; 53(1):45;47.

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.

Hadravská Š., Dubová M., Mukenšnabl P., Daum O. **Komplikace vyplývající z neposkytnutí relevantních klinických údajů patologovi vyšetřujícímu placenty.** *Čes. Gynek.* 2017, 82, č. 3 s. 197-201.

Srbecka K, Michalova K, Curcikova R, Michal M Jr, Dubova M, Svajdler M, Michal M, Daum O. **Spectrum of lesions derived from branchial arches occurring in the thyroid: from solid cell nests to tumors.** *Virchows Arch.* 2017 Jul 20.

Dubová M., Hadravská Š., Putzová M., Daum O. **Jaká je Vaše diagnóza? Parciální hydatidiformní mola (PHM) s „maze-like“ vaskulární anomálií** *Cesk Patol.* 2017; 53(3): 134;139.

Hadravská Š., Dubová M., Miesbauerová M., Mukenšnabl P., Daum O., Mádle A., Smetana K. **Hamartom ze zralých kardiomyocytů. Pitevnická kazuistika.** *Cesk Patol.* 2017; 53(4): 185–187.

Kinkor Z., Grossmann P., Dubová M., Bludovský D., Černá A., Krsková L., Lhoták P. **Co nového v Ewing-like family aneb malobuněčné/kulatobuněčné sarkomy měkkých tkání a kostí s rearanží genů CIC a BCOR. Přehled problematiky a naše prvotní zkušenosti.** *Cesk Patol.* 2017; 53(4): 175-180.

Dubová M., Daum O., Švajdler M., Salajka P., Fabián P., Babánková I. **Jaká je Vaše diagnóza? DOG1 imunoexprese v měkkotkáňových nádorech.** *Cesk Patol.* 2017; 53 (4):183;188.

Přednášky

Přednášky v rámci odborné společnosti

Analýza genů kódujících sukcinátdehydrogenázu v mezenchymálních nádorech trávicího traktu. Dubová M., Šedivcová M., Michal M., Kokošková B., Ryška A., Šmíd D., Daum O. *Spolek lékařů ČLS JEP v Plzni. Večer Šiklova ústavu patologie*, 1.4. 2015.

Nové jednotky a diagnostická úskalí v patologii. Case Report – Carneyho trias. Dubová M., Fabián P., Babánková I., Šedivcová M. *Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň*, 25.1.-26.1. 2016.

Thanatophorická dysplasie – prenatální USG, RTG a pitevní diagnostika. Dubová M., Hadravská Š., Hasch M., Chudáček Z., Daum O., Mukenšnabl P., Pivovarčíková K. *Spolek lékařů ČLS JEP v Plzni, Okresní sdružení ČLK Plzeň. Postgraduální lékařské dny 2016, Plzeň*, 9.2.-11.2. 2016.

Mesenchymální dysplasie placenty – prenatální USG a histologická diagnostika. Dubová M., Hadravská Š., Hudec A., Hasch M., Bouda J., Daum O. *Spolek lékařů ČLS JEP v Plzni. Večer Šiklova ústavu patologie*, 29.6. 2016.

Spektrum vrozených vývojových vad skeletu u potracených plodů. Dubová M., Hadravská Š., Daum O., Mukenšnabl P. *Spolek lékařů ČLS JEP v Plzni, Okresní sdružení ČLK Plzeň. Postgraduální lékařské dny 2017, Plzeň*, 7.2.-9.2. 2017.

Enterokolitida asociovaná s Hirschprungovou nemocí (Hirschsprung-associated enterocolitis, HAEC). Dubová M., Hadravská Š., Daum O., Mukenšnabl P. *Spolek lékařů ČLS JEP v Plzni, Okresní sdružení ČLK Plzeň. Postgraduální lékařské dny 2017, Plzeň*, 7.2.-9.2. 2017.

Hereditární holoprosencephalie. Dubová M., Hadravská Š., Štenglová D., Daum O., Ferda J., Mukenšnabl P. *20. Seminář mladých patologů a 44. Sjezd Společnosti českých patologů 2017, Litomyšl*, 31.3-1.4.2017.

Placenta – tichý svědek gravidity. Seminář. Dubová M. (2. autor). *Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň*, 22.4.-23.4.2017.

Přednášky na Studentské vědecké konferenci

Analýza genů kódujících sukcinátdehydrogenázu v mezenchymálních nádorech trávicího traktu. Dubová M., Šedivcová M., Michal M., Šašková B., Ryška A., Šmíd D. 56. *Studentská vědecká konference. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, 13.4.2016.*

Využití imunohistochemické detekce fosforylovaného ribosomálního proteinu S6 (Phospho S6) v diagnostice dysplastických změn dlaždicového epitelu jícnu v endoskopických biopsiích. Dubová M. 57. *Studentská vědecká konference. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, 17.5.2017.*

Jiné

Korelace radiodiagnostických nálezů s nálezy patologicko anatomickými. Kazuistiky. Dubová M. *Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, 25.3.2015.*

Korelace radiodiagnostických nálezů s nálezy patologicko anatomickými. Kazuistiky. Dubová M. *Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, 30.3.2016.*

Korelace radiodiagnostických nálezů s nálezy patologicko anatomickými. Kazuistiky. Dubová M. *Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, 22.3.2017.*

Postery

Nonsyndromic holoprosencephaly: Familial occurrence caused by a germline mutation in *Sonic hedgehog (SHH)* gene. Dubova M., Hadravska S., Stenglova D., Daum O., Ferda J., Mukensnabl P. *4th Pannonia Congress of Pathology, Osijek, Croatia, 12.5.-14.5. 2016*

Non-syndromic intestinal lipomas are probably not associated with mutations of *PDGFRA*. Dubova M., Sedivcova M., Kokoskova B., Michal M., Daum O. *28th European Congress of Pathology, Cologne, Germany, 25.9.-29.9. 2016.*

Utility of immunohistochemical detection of phosphorylated S6 in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the esophagus in endoscopical biopsies: a preliminary study. Dubova M., Kokoskova B., Michal M., Daum O. *28th European Congress of Pathology, Cologne, Germany, 25.9.-29.9. 2016.*

The spectrum of autopsy findings of 119 aborted fetuses with skeletal disorders. Dubova M., Hadravska S., Ferda J., Daum O., Michal Michal. *USCAP 2017 Annual Meeting, San Antonio, Texas, 4.3.-10.3. 2017.*

Hirschsprung Disease Associated Enterocolitis (HAEC): An autopsy case report. Dubova M., Hadravska S., Daum O. *29th European Congress of Pathology, Amsterdam, Netherlands, 2.9.-6.9. 2017.*