



Joint meeting of Croatian Societies for Pathology and Clinical Cytology
23 - 26 November 2023 | Dubrovnik | Hotel Kompas

Knjiga sažetaka

1. zajedničkog skupa hrvatskih društava za patologiju i citologiju



AstraZeneca





Organizacijski odbor

Predsjednik: Sven Seiwerth

Dinka Šundov

Anita Škrtić

Tajana Štoos Veić

Suzana Hančić

Anita Breški

Sandra Šlegl

Znanstveni odbor

Liječnici:

Predsjednik: Stanko Jukić

Manuela Avirović

Ana Barišić

Lovorka Batelja Vuletić

Renata Beljan Perak

Iva Bobuš Kelčec

Marijana Ćorić

Snježana Dotlić

Danica Galešić Ljubanović

Slavko Gašparov

Koraljka Gjadrov-Kuvedžić

Ita Hadžisejdić

Ivana Ilić

Ana Ivanišin Barać

Antonia Jakovčević

Biljana Jelić Puškarić

Marina Kos

Ines Krivak Bolanča

Božo Krušlin

Nenad Kunac

Nives Ljubić

Zlatko Marušić

Marija Milavić

Marija Milković Periša

Milanka Mrčela

Biljana Pauzar

Marina Piljić Burazer

Jasmina Rajc

Vesna Ramljak

Irena Seili-Bekafigo

Ana Šepac

Snježana Tomić

Katarina Vilović

Božica Vrabec Branica

Danijela Vrdoljak-Mozetić

Tehnolozi:

Predsjednica: Silvia Arbanas

Marina Bakula

Antonio Barać

Jelena Barać Žutelija

Helga Frketić

Ozrenka Poljak

Suzana Tomas

Veronika Anić Paradis

Barka Horvat

Nevena Radičević

Katica Rubić

Viktorija Švenčbir Popovski

NAKLADNIK

**Zaklada Sergej Saltykow
Šalata 10
10000 Zagreb**

ZA NAKLADNIKA

Sven Seiwerth

GLAVNI UREDNICI

**Sven Seiwerth
Anita Škrtić
Dinka Šundov
Tajana Štoos Veić
Suzana Hančić
Sandra Šlegl**

UČESTALOST IZLAŽENJA

Dvogodišnje

MJESTO IZDAVANJA

Zagreb, 2023.

ISSN 3102-3959

Sadržaj

Sažeci/ Summaries Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu	1
Sažeci/ Summaries Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu - Non members	79
Sažeci/ Summaries Hrvatskog društva za kliničku citologiju.....	85
Usmene prezentacije/ Oral presentations Hrvatskog društva histo i citotehnologa	116
Poster sažeci/ Poster summaries Hrvatskog društva histo i citotehnologa.....	143
Usmene prezentacije/ Oral presentations Hrvatske udruge citotehnologa.....	169
Poster sažeci/ Poster summaries Hrvatske udruge citotehnologa	176



Sažeci/ Summaries

Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu

GYNANDROBLASTOMA IN A 42 YEAR OLD WOMAN, A CASE REPORT

Hrvoje Lončar^{1,2}, Marina Kos^{1,3}, Tanja Leniček¹, Monika Stephany Kirigin¹

¹ Department of Pathology and Cytology "Ljudevit Jurak," Univesity Hospital Center Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb 10000, Croatia.

² General Hospital "dr. Anđelko Višić" Bjelovar, Ulica Antuna Mihanovića 8, 43000, Bjelovar, Croatia.

³ Medical School University of Zagreb, Croatia

Abstract type: Oral presentation

Topic: Gynecological Pathology

Introduction:

The World Health Organization describes gynandroblastoma as a mixed sex cord stromal tumor of the genital tract that contains elements of both male and female differentiation. The female component of the tumor may be granulosa cell tumor of either juvenile or adult type, while the male component is most commonly a Sertoli or Sertoli-Leydig tumor. Gynandroblastoma can be found in patients of all ages, the presentation being abdominal pain or distension, androgenic or estrogenic symptoms.

2. Case report:

A 42-year-old perimenopausal patient presented with secondary amenorrhoea due to elevated testosterone levels. An ultrasound examination identified a tumor in the left ovary measuring up to 5 cm. The patient underwent a left adnexectomy, and the material was sent for histopathological analysis. A fragmented tumor was received, measuring a total of 8x7x1 cm. On sections, it showed a solid-cystic structure with a yellowish-white color. Histologically, the tumor consisted of two components. The dominant component corresponded to a well-differentiated Sertoli-Leydig tumor, composed of tubules lined with uniform Sertoli cells surrounded by scant connective tissue stroma with clusters of larger Leydig cells. The second component consisted of a combination of juvenile-type granulosa cell tumor with larger and irregular follicles lined by granulosa cells with round, vesicular nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm, and adult-type granulosa cell tumor, which was of the microfollicular type with the presence of Call-Exner bodies. In all tumor components, a maximum of 3 mitoses per 10 high-power fields was observed. Immunohistochemical analysis showed that tumor cells in the Sertoli-Leydig component were positive for FOXL2, CK-PAN, WT1, CD56, CD99, Melan-A, and ER, and negative for CK7, EMA, Vimentin, and PAX8. Leydig cells were positive for Calretinin. Tumor cells in the granulosa cell component were positive for FOXL2, WT1, CD56, CD99, Melan-A, Vimentin, and ER, and negative for CK-PAN, CK7, EMA, Calretinin, and PAX8.

3. Conclusion

The tumor was diagnosed as ovarian gynandroblastoma, primarily composed of a well-differentiated Sertoli-Leydig component and a smaller component of granulosa cell tumor, including both juvenile and adult types. Gynandroblastoma is most often a benign tumor with good prognosis after excision. This is a rare case of gynandroblastoma that includes all male and female sex cord tumor components.

Keywords: Ovarian gynandroblastoma, Male and female differentiation, Sex chord stromal tumor, Rare case, Good prognosis

ADENOKARCINOM U BIOPTIČKOM MATERIJALU PLUĆA - PRIKAZ SLUČAJA

Tonći Vodopić¹, Jasna Radić², Ivan Šamija^{2, 3}, Marija Gomerčić Palčić^{4, 5}, Monika Ulamec^{5, 6}

Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin, Varaždin

² Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

³ Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

⁴ Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

⁶ Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Tip sažetka: Slide seminar

Sažetak:

Prikazujemo šezdesettrogodišnjeg muškarca koji je došao krajem osmog mjeseca 2023. godine na pregled u opću pulmološku ambulantu KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu zbog lijevostrane supraklavikularne limfadenopatije uz urtikariju unatrag 3 tjedna. U laboratorijskim nalazima se pratilo blago povećanje tumorskih markera CEA (5,3 µg/l) i CYFRA21-1 (4,94 µg/l), izraženije povećanje PSA (60,550 µg/l), dok je razina NSE-a bila u referentnim granicama (9,93 µg/l). Pacijent je upućen na citopunkciju uvećanih limfnih čvorova lijeve supraklavikularne regije gdje su mikroskopski uočene pojedinačne i skupine stanica karcinoma okruglih do nepravilnih, centralno do ekscentrično položenih jezgara, srednje obilnih citoplazmi, s prisutnim formacijama nalik na intranuklearne inkluzije. Imunocitokemijski su opisane stanice bile jako pozitivne na CK7, a negativne na CK5/6, dok je TTF-1 bio pozitivan tek u po kojoj manjoj skupini. Zaključeno je da se radi o metastazi slabije diferenciranog adenokarcinoma. Istovremeno je pacijent pregledan od strane urologa koji je na temelju digitorektalnog pregleda i povišene razine PSA posumnjao na primarnu malignu bolest prostate te je zakazana biopsija. Dermatološkim pregledom se zaključilo da je opisana urtikarija dermatološka manifestacija paraneoplastičnog sindroma. CT-om toraksa, abdomena i zdjelice uz primjenu intravenskog kontrastnog sredstva se lijevo apikalno, u apikoposteriornom i anteriornom segmentu gornjeg plućnog režnja prikazala nepravilna tvorba neodvojiva od pleure dimenzija 7,3x5,1x7,1 cm koja je ponajprije upućivala na neoplastični proces. Lateralnije i kaudalnije od opisane tvorbe su opisane nepravilne zone povišenih intenziteta koje bi mogle odgovarati lokalnoj invaziji, a uz lateralnu torakalnu stijenkiju je uočena manja konsolidacija nepravilnih rubova duljeg promjera 1,4 cm koja bi mogla odgovarati satelitskoj leziji. U III. i IV. vratnoj regiji je primijećen konglomerat dijelom nekrotičnih limfnih čvorova od kojih je najveći mjerio 4,1 cm u najduljem promjeru. Također je opisana subaortalna, paratrahealna i retroperitonealna limfadenopatija te uvećani limfni čvorovi duž ilijačnih arterija. U V. i VI. segmentu jetre su uočene tri hipodenznije lezije duljeg promjera do 3 cm, otvorene etiologije, opisani kao vjerojatni sekundarizmi. Prostata je bila heterogene imbibicije s nekoliko hipovaskularnih zona periferno lijevo.

Obavljena je ciljana biopsija prostate čiji je rezultat bio acinarni adenokarcinom u 5 od 10 cilindara, Gleason zbroja 7 (4+3) gdje je udio gradusa 4 iznosio 70%. Učinjena je i biopsija lezije u plućima pod kontrolom CT-a te otisak biopтата koji govori u prilog karcinoma. Na patohistološku analizu je došlo 9 fragmentiranih cilindara tkiva duljine od 2 do 8 mm koji su preuzeti i pregledani u cijelosti. Sedam uzoraka je bilo zauzeto tumorskim tkivom građenim od glandularnih i kribriformnih formacija obloženih atipičnim epitelom eozinofilne citoplazme, a koje su bile uložene u dezmodoplastičnu stromu, dok se rubno nalazio parenhim pluća. Imunohistokemijski su opisane stanice bile difuzno pozitivne na CK7, Hep-Par1 te citoplazmatski i na TTF1, dok je žarišno po koja stanica bila pozitivna i na CDX2 te AMACR, uz izostanak reaktivnosti na p40, Napsin-A, ERG, PSA, Synaptophysin, Arginazu-1 i Glypican-3. Molekularnim analizama je utvrđen negativan ALK i ROS1 status, a imunohistokemijskom analizom anti-PD-L1 nije nađeno bojanja tumorskih stanica. Također nije nađeno mutacija gena KRAS/NRAS/BRAF/EGFR (divlji tip). Dijagnostičku dilemu je predstavljalo radi li se o primarnom adenokarcinomu pluća ili je bioptrirana lezija metastaza hepatocelularnog karcinoma. Na multidisciplinarnom timu je zaključeno, obzirom na histološku sliku, imunohistokemijsku analizu, slikovne metode i povišene tumorske antigene, da se radi o primarnom adenokarcinomu pluća tzv. hepatoidnog podtipa. Terapijski je od strane onkologa indicirana kombinacija kemoterapije i imunoterapije.

Karcinom pluća predstavlja najčešći uzrok smrti povezanih s malignim bolestima širom svijeta. Iako je ranije češće pogađao mušku populaciju, u posljednje vrijeme se primjećuje porast učestalosti i kod žena, posebno u razvijenim zemljama. Tijekom godina istraživanja, identificirano je mnogo faktora rizika za razvoj karcinoma pluća, među kojima se ističu pušenje duhanskih proizvoda i zagađenje zraka. Najčešći karcinomi pluća su i dalje metastatski karcinomi te je potrebno, ukoliko se histološka slika i imunoprofil ne uklapaju u dijagnozu primarnog adenokarcinoma, proširiti kliničku obradu i isključiti drugo primarno sjelo.¹ Prema najnovijim podacima Hrvatskog registra za rak iz 2020. godine 16% svih malignih tumora u muškaraca i 13% u žena su bili maligni tumori pluća.² Hepatoidni podtip je još 1990. godine definiran kao nezavisan i izuzetno rijedak podtip adenokarcinoma pluća iako nije uvršten kao zaseban entitet u najnoviju klasifikaciju Torakalnih tumora Svjetske zdravstvene organizacije iz 2021. godine.^{1, 3} Pojavljuje se gotovo u svim ekstrahepatalnim organima te je najuobičajeniji u gastrointestinalnom sustavu. Najčešći histološki tip primarnih malignih tumora pluća je adenokarcinom, dok je hepatoidni karcinom pluća izrazito rijedak. Klinički simptomi i rezultati slikovne dijagnostike su uobičajeno nespecifični te sliče ostalim tipovima adenokarcinoma pluća. Ipak, laboratorijski se u oko 53% pacijenata može uočiti porast alfa-fetoproteina (AFP).⁴

Hepatoidni adenokarcinom histološki podsjeća na hepatocelularni karcinom (HCC) te je, zbog češćih metastaza HCC-a u pluća, potonja dijagnoza klinički relevantnija.⁵ Iako je imunohistokemijska analiza bitna u diferencijalnoj dijagnozi ovih dvaju tumora, ne postoji konsenzus oko imunohistokemijskog panela koji bi nedvojbeno rješio tu dilemu. Ipak, većina autora se slaže da su TTF1 (citoplazmatski) i Hep-Par1 pozitivni i u hepatoidnom adenokarcinomu i u HCC-u, dok su CK7, CK8 i EMA učestali ili isključivo pozitivni kod hepatoidnog karcinoma.⁴

Zlatni standard u liječenju ne-sitnostaničnih karcinoma pluća, pa tako i hepatoidnog podtipa, je kemoterapija temeljena na platini, iako postoje zabilježeni slučajevi rezistencije. Kao i kod ostalih karcinoma pluća, u nekim slučajevima, je moguće u terapiju uvrstiti i inhibitore tirozin-kinaze.⁵ Radikalni kirurški tretman se preporučuje u onim slučajevima u kojima je, prema slikovnim metodama, moguća kompletna resekcija tumora. Unatoč terapijskim mogućnostima, prognoza hepatoidnog podtipa adenokarcinoma je u prosjeku lošija nego kod ostalih malignoma pluća.⁴

Ključne riječi: adenokarcinom pluća, hepatoidni podtip, slide seminar

Reference:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/35>.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. Bilten 45, Zagreb, 2022.
3. Bonis A, Dell'Amore A, Verzeletti V, Melan L, Zambello G, Nardocci C, Comacchio GM, Pezzuto F, Calabrese F, Rea F. Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung: A Review of the Most Updated Literature and a Presentation of Three Cases. J Clin Med. 2023 Feb 10;12(4):1411.
4. Chen Z, Ding C, Zhang T, He Y, Jiang G. Primary Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung: A Systematic Literature Review. Onco Targets Ther. 2022 Jun 1;15:609-627.
5. Yang K, Jiang H, Li Q. Primary pulmonary hepatoid adenocarcinoma: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2019 Apr;98(14):e15053.

MESONEPHRIC-LIKE ADENOCARCINOMA OF THE ENDOMETRIUM: A WOLF IN SHEEP'S CLOTHING

Toni Čepnija¹, Ilija Jurković², Danijel Antonio Grubišić¹, Snježana Tomić^{1,3}

¹ Department of Pathology and Cytology, University Hospital Center Split, Split, Croatia

² Department of Pathology, General Hospital Dubrovnik, Dubrovnik, Croatia

³ University of Split, School of Medicine, Split, Croatia

Abstract type: Slide seminar

Abstract:

Mesonephric-like adenocarcinoma of the endometrium is a recently described rare entity sharing histological, immunohistochemical and molecular characteristics of mesonephric carcinomas, but lacks association with mesonephric remnants or characteristic location. We present a case of this very rare subtype of endometrial adenocarcinoma.

A postmenopausal 55-year-old female presented with abnormal uterine bleeding and lower back pain. On curettage diagnosis of serous adenocarcinoma was made, and total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic lymphadenectomy and omentectomy was performed and a final diagnosis of endometrial adenocarcinoma with clear-cell differentiation, but with unusual immunophenotype, was set. Another opinion was requested and materials were sent to our Department. Histology showed an uterine carcinoma composed of round glands focally with eosinophilic luminal material. Rare reticular and papillary structures lined by atypical cells with vesicular nuclei and solid area composed of spindled cells were also observed. Immunohistochemically, tumour cells were TTF-1, CD10 (luminal staining) and e-cadherin positive, and had wild-type p53 immunoexpression. Few tumour cells were napsin positive, and p16ink was intensively positive in a small part of the tumour. ER, PgR, AMACR, GATA3 and calretinin stains were negative. Additional molecular analysis showed KRAS G12x, but no PIK3CA (exons 1, 4, 7, 9 and 20) mutation.

Mesonephric-like adenocarcinoma of the endometrium is a recently described rare subtype of endometrial adenocarcinoma. The ability to mimic more common subtypes makes it a challenging diagnosis for gynecologic pathologists. Studies show that cases are frequently misdiagnosed with tumour subtype other than mesonephric-like adenocarcinomas (most of them as endometrioid adenocarcinomas). Although data is limited for now, it seems that mesonephric-like adenocarcinomas are high-grade carcinomas, even though they have a misleadingly low-grade morphology. These tumours have a high risk of recurrence and a high tendency for metastasis.

Keywords: slide seminar, mesonephric-like adenocarcinoma, endometrium, gynecology.

Abstract published:

Čepnija T, Jurkovi I, Grubišić DA, Tomić S. Mesonephric-like adenocarcinoma of the endometrium: a wolf in sheep's clothing. Digital poster. 35th European Congress of Pathology, Dublin, 2023. (abstract later published in Abstract book in Virchows Archiv)

TESTIKULARNA METASTAZA SVJETLOSTANIČNOG KARCINOMA BUBREGA NAKON 13 GODINA- PRIKAZ SLUČAJA

Tonći Vodopić¹, Matej Knežević², Božo Krušlin^{3, 4}, Monika Ulamec^{3,4}

¹ Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin, Varaždin

² Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

³ Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁴ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Prikazujemo sedamdesetsedmogodišnjeg muškarca koji je došao na pregled u opću urološku ambulantu te navodi da ima izraslinu desnog testisa koja se povećava unatrag 2-3 godine. Palpacijski je desni testis bio difuzno tvrd, uvećan, dok je lijevi testis bio urednog izgleda. Ultrazvukom testisa se utvrdilo da je desni testis uvećan, neravnih kontura, inhomogene, heterogene ehostrukture parenhima te prožet nepravilnim cističnim zonama koje su dijelom septirane. Uz to se našla desnostrana varikokela II. stupnja. U laboratorijskim nalazima su uočene normalne vrijednosti hCG-a (<0,6 IU/l), AFP-a (3,4 kIU/l) te LDH-a (145 u/l na 37 °C). S obzirom na anamnestički podatak da je pacijent prije 13 godina operirao svjetlostanični karcinom bubrega (RCC), odlučilo se pristupiti kirurškoj eksploraciji desnog skrotuma i orhidektomiji. Na patohistološku analizu je primljen testis s epididimisom veličine 6x5x3 cm i funikulom duljine 4 cm, a promjera 1,5 cm. Na prerezu se makroskopski nalazio oštro ograničeni sivkasti tumor promjera 4,2 cm uz nalaz oko 30% nekroze. Mikroskopski je opisani tumor bio građen od atipičnih epitelnih stanica svijetle citoplazme s jezgicama vidljivim pod povećanjem mikroskopa od 100x. Opisane stanice su tvorile alveolarne i manje cistične strukture te su imunohistokemijski pokazivale pozitivnost na Karboanhidrazu IX. Na rubovima tumora je uočena obilna limfovaskularna invazija koja je dokazana i imunohistokemijski pomoću CD31 protutijela. U ostatku testisa se nalazila reducirana spermatogeneza. Resekcijski rub funikulusa nije bio zahvaćen tumorom. S obzirom na histološku sliku, imunohistokemijsku analizu i anamnestički podatak o karcinomu bubrega, postavljena je dijagnoza metastaze adenokarcinoma bubrega tipa svijetlih stanica. Prema našim saznanjima, u trenutku pisanja ovog sažetka, pacijent nije imao metastaze u drugim organima osim testisa.

Karcinomi bubrega zauzimaju svega 2% malignoma svih sijela te uzrokuju ukupno 2% smrti povezanih sa zloćudnim bolestima.¹ Karcinomi bubrežnih stanica najčešće metastaziraju u pluća, limfne čvorove, kosti, jetru, nadbubrežne žlijezde i mozak, dok su metastaze u testis relativno rijetke.^{2, 3} Metastaze zauzimaju tek 2,4 do 3,6 % tumora testisa te su one većinom iz prostate i pluća, dok se metastaze tumora bubrega javljaju u tek 6% slučajeva te se najčešće radi o solitarnim nodulima.^{1, 4}

Do vremena pisanja ovog sažetka je u literaturi opisano oko 50 sličnih slučajeva od kojih su većina, za razliku od ovdje prezentiranog slučaja, metastazirali u ipsilateralni testis.⁴ U studiji autora Pliszka i ostalih koja je analizirala 31 slučaj metastaza RCC-a u testis histološki je bilo 27 svjetlostaničnih karcinoma, 1 kromofobni, 1 papilarni, dok su 2 metastaze bile neklasificirane.⁵ Patohistološka dijagnoza metastaze karcinoma bubrežnih stanica u testis ne bi trebala biti zahtjevna, posebice ako postoji podatak o prethodnom primarnom karcinomu bubrega. Mikroskopski se kod svjetlostaničnih karcinoma bubrega nalazi fina vaskularna mreža između stanica svijetle citoplazme. Neki primarni tumori mogu morfološki nalikovati RCC-u, poput tumora Sertolijevih ili Sertoli-Leydigovih stanica. Također, i seminom može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na RCC, ali se ipak češće pojavljuje u nešto mlađoj populaciji te se mikroskopski često nalazi i neoplazija zametnih stanica in situ, a imunohistokemijski su stanice pozitivne na OCT3/4, Sall4 i PLAP.⁶ Zanimljivo je da je u studiji koja je uključivala 31 pacijenta, period između postavljanja primarne dijagnoze i pojavljivanja metastaze bio je između 14,5 i 63 mjeseca⁵, dok se u prikazanom slučaju radi o 13 godina.

Zbog rijetkog pojavljivanja ovog metastatskog sijela, ne postoji specifičan način liječenja. Kod drugih metastatskih sijela se u slučaju oligometastatske bolesti koja se pojavljuje nakon nefrektomije terapijom izbora smatra metastazektomija koja potencijalno nudi trajno izlječenje, dok se sistemska terapija najčešće primjenjuje u slučajevima opsežnije metastatske bolesti. Terapija izbora kod ovih pacijenata je

imunoterapija putem PD-L1 i CTLA-4 inhibitora te tirozin-kinazni inhibitori. Asimptomatski bolesnici se samo aktivno prate zbog toksičnosti sistemske terapije.^{4, 7}

Ključne riječi: svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica, metastaza, testis

Reference:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>
2. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, et al. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2021869
3. Kolukcu E, Kilic S, Parlaktas BS et al. Contralateral Testicular Metastasis of Renal Cell Carcinoma: A Case Report. Eurasian J Med. 2019 Oct;51(3):310-312.
4. Yoshitake S, Shinder BM, Dazen K, et al. Renal Cell Carcinoma with Testicular Metastases: A Case Report and Review of the Literature. J Kidney Cancer VHL. 2022 May 6;9(2):22-26.
5. Pliszka A, Rajda S, Wawrzyniak A et al. Testicular Metastasis from Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. J Clin Med. 2023 Aug 29;12(17):5636.
6. Wang G, Zhou C, Villamil CF et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Testis: A Clinicopathologic Analysis of Five Cases. Case Rep Pathol. 2020 Mar 2;2020:9394680.
7. Thomson A, Park EM, du Plessis J et al. Rare presentation of a clear cell renal cell cancer metastasis to the contralateral testicle: A case report. Urol Case Rep. 2022 Dec 8;46:102299.

ISOLATED RIGHT VENTRICULAR NECROSIS CAUSED BY IATROGENIC MICROPERFORATIONS LEADING TO HEMORRHAGIC PERICARDIAL EFFUSION AND CARDIAC TAMPONADE: AN AUTOPSY CASE REPORT.

Ivan Franin¹, Monika Ulamec^{1,2}, Majda Vučić^{1,3}

¹Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

²Department of Pathology, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

³Department of Pathology, School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Hemorrhagic pericardial effusions that cause cardiac tamponade are usually caused by malignancy, percutaneous interventional procedures, and side effects of myocardial infarctions. We present a case of a well documented microperforation following device implantation. An 80-year-old female patient was hospitalised due to a symptomatic 3rd-degree AV block. She was resuscitated, and a pacemaker was implanted. After implantation around the whole heart, pericardial effusion predominantly in front of the right ventricle was seen on ultrasound. The patient deteriorated and developed pneumonia, sepsis, respiratory insufficiency, and electromechanical dissociation, which led to a fatal outcome. An autopsy of the heart showed a smooth and shiny cardiac sac containing 260 mL of hemorrhagic fluid. On the cross section of the right ventricle, the myocardium tissue was slightly softer, and the epicardium was covered with bleeding. On the taken and microscopically examined samples of the right ventricle, there were several very well demarcated “patchy” necrotic areas, containing necrotic myocytes infiltrated by some neutrophils, around which bleeding was seen. The epicardial fat tissue was permeated with bleeding, and on the surface, small deposits of fibrin were found. In the autopsy report, the diagnosis of right ventricular myocardial necrosis, hemorrhagic pericarditis, and hemorrhagic pericardial effusion causing cardiac tamponade were established. Our case highlights how iatrogenic damage to the heart can cause small areas of necrosis in the myocardium, which leads to blood effusion via microperforation drainage, causing cardiac tamponade and death. Although it is a very uncommon cause of pericardial effusion, cardiac perforation is associated with high morbidity and death. By presenting this case, we want to emphasize the importance of correlating clinical data with the findings and histological analysis of the autopsy material. In the patient with a history of recent cardiac intervention, suspicion about the possible cause of hemorrhagic pericardial effusion should be kept in mind.

Keywords: Autopsy, Pericardial Effusion, Cardiac Tamponade, Iatrogenic Microperforation

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRIMARY HISTIOCYTIC LESIONS OF THE CNS: A CASE REPORT OF AN ALK POSITIVE HISTOCYTOSIS OF THE SPINAL CORD

Ivan Franin¹, Ivana Ilić², Antonia Jakovčević²

¹Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia.

²Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia.

Abstract type: Poster

Abstract:

Histiocytoses are a group of disorders caused by the aberrant proliferation and deposition of histiocytes. Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease, Langerhans cell histiocytosis, histiocytic sarcoma and juvenile xanthogranuloma are among these disorders. Histiocytoses are distinguished histopathologically by morphologic and immunohistochemical features. A 37-year-old patient was admitted to the neurosurgery department for surgical treatment of an MRI-proven 15-mm-diameter intradural tumour of the spinal cord positioned extramedullary and ventrolaterally at the 7th cervical level on the left side. The symptoms included left shoulder blade pain, tingling, and weakness in his left hand. Solid tissue samples from the surgery were sent to pathology, and histological examination showed nerve tissue infiltrated by dense, solid clusters of monomorphic histiocytes without atypia, which focally replaced nerve structures. The histiocytes showed a positive diffuse cytoplasmatic immunohistochemical reaction for the CD68 stain and a negative reaction for the S100, CD1a, and Langerin stains. Molecular FISH analysis showed an ALK gene rearrangement. Erdheim-Chester disease was excluded clinically; juvenile xanthogranuloma was excluded by morphology; histiocytic sarcoma was excluded because of the monomorphic cell population and Rosai-Dorfman disease and Langerhans cell histiocytosis were excluded by the negative immunohistochemical staining profile. The case was signed out as an ALK positive histiocytosis. Although these are extremely rare disorders, histiocytoses can affect the CNS. ALK-positive histiocytosis is a rare malignancy that is classified as a systemic histiocytic condition that can affect different organs. To date, fewer than 20 cases have been reported, with even fewer including CNS involvement. The diagnosis is based on clinical and pathological findings and is confirmed by molecular detection of ALK gene rearrangement. Other histiocytoses such as Erdheim-Chester disease, Langerhans cell histiocytosis, and histiocytic sarcoma must be ruled out.

Keywords: Neuropathology, Hematopathology, Histiocytosis, Immunohistochemistry, FISH, ALK

EPIDERMOID METAPLASIA OF THE ESOPHAGUS

Sonja Radić¹, Anton Mažuranić², Ivan Lerotić³, Ivana Pavić⁴, Alma Demirović^{4,5}, Amir Ibukić⁶

¹General Hospital Karlovac, Department of Pathology and Cytology, Karlovac, Croatia

²School of Medicine, University of Zagreb, Department of Forensic Medicine and Criminology, Zagreb, Croatia

³University Hospital Center Sestre Milosrdnice, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia

⁴University Hospital Center Sestre Milosrdnice, Department of Pathology and Cytology, Zagreb, Croatia

⁵School of Dental Medicine, University of Zagreb, Croatia

⁶University Hospital Center Sestre Milosrdnice, Department of Surgery, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Esophageal epidermoid metaplasia is a very rare condition that can be associated with risk of progression to squamous cell carcinoma. The etiology remains unclear. Most commonly, it affects middle-aged to elderly individuals with a history of smoking and alcohol intake. We report a case of epidermoid metaplasia of the esophagus that developed in a patient with systemic sclerosis (scleroderma).

A 56-year-old female patient was hospitalized due to progressive dysphagia and weight loss. The patient was a smoker, smoking on average 10 cigarettes per day. She did not consume alcohol. Systemic sclerosis and suspected rheumatoid arthritis were listed in her medical history. Five years prior, she had been diagnosed with distal esophageal stenosis and underwent several dilation procedures at irregular intervals, as well as treatment for an esophageal ulcer. The given histopathological diagnosis at the time was low grade dysplasia. Current esophagogastrosocopy revealed whitish, conflating, well-demarcated rough patches of tissue covering the distal 3 cm of the esophagus with irregular borders, leading to a stenosis.

The significant area of the esophagus was biopsied and five tissue samples measuring up to 0.3 cm in diameter were received. Histologically the samples were fragments of orthokeratotic and hyperkeratotic squamous epithelium with a prominent granular layer, without signs of dysplasia. The samples were consistent with epidermoid metaplasia of the esophagus.

The patient underwent several more dilation procedures and at follow-up showed no progression of the stenosis. Subsequent biopsies showed no epithelial dysplasia or squamous cell carcinoma in the esophagus. Consultation with a surgeon regarding resection of the affected segment was recommended. Scleroderma affects the esophagus in more than 75% of patients, usually in the distal part, with aperistalsis and reduced tone of the lower esophageal sphincter. Biopsy specimens in these patients often show ulcers or erosions resembling reflux esophagitis, Candida or Barrett's esophagus. Epidermoid metaplasia is a rare complication of scleroderma. It is important to recognize this entity in the setting of scleroderma due to risk of malignant transformation.

Keyword: esophagus, epidermoid metaplasia, scleroderma

PRIMARY ADENOCARCINOMA OF THE EPIDIDYMIS: CASE REPORT

Nives Kolesarić¹, Cvjetko Lež^{1,2}, Božo Krušlin^{3,4}, Monica Stephany Kirigin³

¹ Department of Pathology and Cytology, Zabok General Hospital, Zabok

² Faculty of Dental Medicine and Health Osijek, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek

³ “Ljudevit Jurak” Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb

⁴ Department of Pathology, School of Medicine University of Zagreb, Zagreb

Abstract type: Oral presentation

Primary epididymal adenocarcinoma is extremely rare tumor, with fewer than 30 cases reported in the English literature. This case demonstrates the importance of differential malignant diagnosis and pathological examination in an apparently benign pathology such as hydrocele and the use of different diagnostic methods to rule out metastatic adenocarcinoma of the epididymis. A 63-year-old patient visited the urology department due to a mass in his right testis. The palpated scrotal mass was as large as a goose egg. On the same day, an ultrasound was performed, and the clinical diagnosis indicated a hydrocele caused by trauma. Right radical orchiectomy was performed and specimen was sent to pathology. The specimen included the right testis, epididymis, and spermatic cord, measuring $4.8 \times 4.1 \times 3.3$ cm. Gross examination revealed a solitary, nodular, grey tumor confined to the epididymis, measuring 2.2 cm in its largest diameter. Histologic examination revealed a tumor consisting of well and moderately differentiated gland formations with marked mitotic activity. The tumor had infiltrated the surrounding fatty tissue, the tunica albuginea, and the tunica vaginalis. No lymphovascular invasion was found. All resection margins were negative. Immunohistochemical analysis was performed in order to rule out the most common metastatic adenocarcinomas of epididymis. PSA, Calretinin, TTF-1, CK7, WT1 and EMA stainings came back negative. Only CAIX gave focally positive reaction. HE4, CEA, alpha-fetoprotein, CA 19-9, PSA (both free and total) were within normal ranges, but CYFRA 21-1 level were slightly elevated (2.96 ug/L). All hormon tests came back normal (total testosterone, SHBG, FAI, free testosterone, bHCG). Blood tests showed iron deficiency anemia and iron supplementation was prescribed. The CT scan of the abdomen and pelvis did not reveal any additional primary tumors or indications of metastatic disease. Only pathological radiological finding was diverticulosis of the sigmoid and descending colon. No further treatment was suggested by clinicians. 12 months after the surgery the patient had no signs of recurrence or metastatic disease.

Keywords: oral presentation, primary adenocarcinoma of the epididymis

TESTICULAR SERTOLI CELL TUMOR WITH EXTENSIVE NECROSIS: CASE REPORT

Nives Kolesarić¹, Božo Krušlin^{2,3}, Cvjetko Lež^{1,4}, Monika Ulamec^{2,3}

¹ Department of Pathology and Cytology, Zabok General Hospital, Zabok

² “Ljudevit Jurak” Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb

³ Department of Pathology, School of Medicine University of Zagreb, Zagreb

⁴ Faculty of Dental Medicine and Health Osijek, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek

Abstract type: Poster

Sertoli cell tumors of the testis are rare sex cord stromal tumors, constituting merely 1% of all testicular neoplasms. Approximately less than 10% of adult Sertoli cell tumors metastasize. Malignant Sertoli cell tumors are often large (>5 cm), show lymphovascular invasion, nuclear pleomorphism, high-grade cytological atypia, increased mitotic activity and necrosis. We present a case of a Sertoli cell tumor displaying microscopic features that suggest a potentially more aggressive behavior of the tumor. A 66-year-old patient came to the urology department with concerns about testicular asymmetry. Upon examination, the right testicle appeared enlarged, firm, and had a lumpy texture upon palpation. Blood tests for beta human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha fetoprotein (AFP) came normal, although there was a slight decrease in total testosterone levels. Subsequently, the patient underwent a right radical orchiectomy. Right testis with epididymis measuring 7 × 5.5 × 3.5 cm and spermatic cord were submitted to the pathology department for evaluation. Grossing examination showed a poorly circumscribed, hemorrhagic testicular tumor measuring 5 cm in largest diameter. Areas of necrosis were seen in the center of the tumor, affecting up to 10% of the tumor. Microscopically, the tumor was composed of cords and nests of uniform cells with vesicular nuclei and prominent nucleoli, most of which had abundant clear and focally eosinophilic cytoplasm. A total of 3 mitoses per 10 high power fields were identified. Additionally, a larger area of hemorrhage and necrosis was observed in the central part of the tumor. The working diagnosis was seminoma, prompting the need for an immunohistochemical analysis to precisely identify the specific type of neoplasm. SF-1 gave a diffuse positive reaction, whereas synaptophysin and calretinin displayed focal positivity. SALL4, OCT-4, CD30, Inhibin and CD117 came back negative. Proliferative activity (Ki-67 expression) was 8%. The conclusive diagnosis of Sertoli cell tumor was made, accompanied by the recommendation for an abdominal CT scan specifically focusing on the retroperitoneal lymph nodes. Furthermore, more frequent follow-ups were advised due to certain indicators of aggressive behavior, including the presence of hemorrhage, necrosis, and the size of the tumor. Due to its rarity and the small number of metastases reported, Sertoli cell tumors continue to pose diagnostic challenges. Our case shows the necessity of developing more precise criteria for malignancy and establishing guidelines for additional clinical follow-up in patients with this condition.

Keywords: e-poster, Sertoli cell tumor

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF HER2 STATUS IN COLORECTAL CANCER

Ivana Mrklič^{1,2}, Lucija Bonković², Martina Vuletić¹, Nenad Kunac¹

¹Department of Pathology, Forensic Medicine and Cytology, University Hospital Split, Split, Croatia

²School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

Abstract type: Poster

Aim: The main aim of this study was to establish percentage of positive immunohistochemical expression of HER2 receptor in colorectal cancer and to identify its relations with other clinicopathological characteristics.

Methods: The study included 144 patients diagnosed with colorectal cancer for whom HER2 status was immunohistochemically determined at the Department of Pathology, Forensic Medicine and Cytology, University Hospital Split from January 1st, 2019 to December 31st, 2022. All other clinicopathological data (age, gender, tumor localization, tumor size, histological grade, lymphovascular invasion, extramural vascular invasion, tumor budding, perineural invasion, tumor deposits, lymph node status, clinical stage) were obtained from the medical documentation. For comparison of the examined variables χ^2 -test was used.

Results: The median age of the participants was 67 years (range 32-83 years) and the median size of the tumor was 4 cm (range 1-16 cm). There was a statistically significant higher proportion of male compared to female patients ($P=0.015$). The most common tumor localization was sigmoid colon ($P<0,0001$). The majority of patients were diagnosed in IIIB and IIIC TMM stage ($P<0,0001$). Only 4 (2.8%) of tumors were HER2 positive, while the majority of tumors, 140 (97.2%) were HER2 negative. Regarding the localisation of HER2 positive tumors, two were localized in the transverse colon, and the remaining two were localized in the distal colon. All patients with HER2 positive tumors were diagnosed at stage IV of the disease, and the lung was the most common metastatic site. In one patient (25%) with HER2 positive colorectal cancer KRAS gene mutation was detected, while the remaining patients (75%) had wild-type KRAS. All tumors were NRAS/BRAF wild-type and microsatellite stable.

Conclusion: Although HER2 overexpression is detected in less than 5% of cases, HER2 testing is recommended for all patients with metastatic colorectal cancer, particularly those with progression of disease on prior therapy and those with RAS/BRAF wild-type tumors. Early identification of these patients enables the selection of appropriate therapeutic options and identification of patients who may benefit from anti-HER-targeted therapy. Few trials regarding HER2-targeted therapies in colorectal cancer are currently in process with promising results.

Keywords: Colon cancer, HER-2 receptor

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND 1 (PD-L1) IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CARCINOMA

Ivana Mrklič^{1,2}, Kristian Marinović², Toni Čepnja¹, Snježana Tomić^{1,2}

¹Department of Pathology, Forensic Medicine and Cytology, University Hospital Split, Split, Croatia

²School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

Abstract type: Poster

Aim: The main objectives of the research were to determine the proportion of triple-negative breast cancers with a positive PD-L1 status, to correlate the PD-L1 status with other investigated clinico-pathological characteristics and to determine the possibility of change in the PD-L1 status in different types of pathohistological samples.

Methods: 112 patients were included in the research, for whom PD-L1 status was immunohistochemically determined at the Department of Pathology, Forensic Medicine and Cytology, University Hospital Split in the period from January 2019 to December 2022. All other clinicopathological data (specimen type, age, sex, histological type, histological grade, tumor size, localization, lateralization, vascular invasion, involvement of lymph nodes, Ki-67 proliferation index) were obtained from the medical documentation.

Results: In the research group, which included 112 patients, the proportion of triple-negative breast cancers with a positive PD-L1 status was 56%. There were significantly more female compared to male patients ($P < 0.001$), with a mean age of 65 ± 13 years. The mean value of the Ki-67 proliferation index was 50 ± 24 . Considering the type of sample on which the analysis of PD-L1 status was performed, core needle biopsies (49.2%) significantly predominated compared to other types of samples ($P < 0.001$). Comparing the difference of the examined variables in relation to PD-L1 status, a significant difference was found in relation to tumor grade and Ki-67 proliferation index, whereby in the TNBC group with positive PD-L1 status there were twice as many tumors of histological grade III ($P = 0.001$), and Ki-67 proliferation index was 1.5 times higher compared to the TNBC group with negative PD-L1 status ($P = 0.009$). No statistically significant difference was found in relation to patient age, tumor size, tumor histological type, vascular invasion, and lymph node involvement. A change in PD-L1 status was recorded in 6 patients with negative PD-L1 status assessed on core biopsy after the testing was repeated on additional samples.

Conclusion: Positive PD-L1 ICS is present in about 40-50% of triple-negative breast cancers, which offers the possibility of treatment with targeted immunotherapy with checkpoint inhibitors in this group of tumors with very limited therapeutic options. Since the immune environment is subjected to dynamic changes with the possibility of change in the PD-L1 status, it is valuable for the patients with negative PD-L1 status to repeat the testing on other available samples.

Keywords: Triple negative breast cancer, Programmed cell death ligand

CHORDOID GLIOMA: A RARE TUMOR WITH UNUSUAL FEATURES IN A SIXTEEN YEAR OLD FEMALE PATIENT

Petra Jurešić¹; Antonia Jakovčević^{1,2}, Ivana Brnadić¹, Lea Korša¹, Tamara Pikivača¹, Kamelija Žarković^{1,2}

¹Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb

²Medical School University of Zagreb, Zagreb

Abstract type: Poster

Abstract:

Chordoid glioma is a rare, low-grade, glial tumor that arises primarily in the third ventricle, and was therefor in 2016 World Health Organization classification named “chordoid glioma of the third ventricle”. Due to the fact that the entity was later on described in other locations, the term is no longer recommended. Chordoid glioma usually arises in middle aged female patients (median age 45 years, range 5 -71 years) and is characterized by its chordoid architecture, myxoid background and glial fibrillary acidic protein (GFAP) positivity. Here, we describe a case of high grade chordoid glioma located in the cerebellum, in a 16 year old female patient.

A 16 year old female presented with severe headaches that lasted for the last three months, but got aggravated ten days before admission to hospital, in addition with vomiting, loss of balance, memory/learning disorders, tiredness and exhaustion. Previously she was healthy with the history of allergic rhinitis and atopic dermatitis. Initial lab workup showed low red blood count and iron deficiency. Neurological examination revealed severe ataxia and abnormal pupillary reflex of the right eye. Magnetic resonance imaging (MRI) showed large solid and cystic infratentorial mass, located in the cerebellum, with ring enhancement, calcifications, perifocal oedema and compression on surrounding structures, but without contact or infiltration of surrounding bone structures. Radiological diagnosis was pilocytic astrocytoma/oligodendroglioma. The surgical removal of the tumor was performed in University Clinical Hospital Mostar, Bosnia and Herzegovina. Eleven paraffin embedded blocks and eleven hematoxylin and eosin (HE) stained slides were sent to us on consultation.

Hematoxylin-eosin examination showed clusters and cords of atypical, polygonal tumor cells, with abundant eosinophilic, Periodic acid-Schiff (PAS) positive cytoplasm, focally anaplastic in appearance and embedded in myxoid (Alcian blue positive) matrix. Tumor was relatively sharply demarcated from the surrounding normal brain tissue, with sparse peritumoral gliosis. On some slides chondroid metaplasia and bone formation was visible, but with no atypia, or mitotic activity in areas containing bone and cartilage. In the central portion of the tumor, necrosis was focally visible. The number of mitoses per 10 high power fields varied from 1 to 8. Endothelial cell proliferation was not found in the slides. Immunohistochemical analysis showed positive staining for GFAP, S-100 and vimentin. Epithelial membrane antigen (EMA), cytokeratin AE1/AE3 and OSCAR were focally positive, while cytokeratin 5/6 was positive in single tumor cells. Cytokeratin 7, thyroid transcription factor 1 (TTF-1), brachyury, SMA, myogenin, MYOD1 and desmin were negative. Additionally, CD99 and D2-40 were positive. Marker of cell proliferation Ki67 was 24 % and tumor suppressor gene p53 was positive in 28 % of tumor nuclei. INI1 staining was preserved. IDH1 mutation was absent.

Chordoid meningioma, chondrosarcoma, extraosseous chordoma, in addition to chordoid glioma were considered as main differential diagnoses in our consultation. Differential diagnoses were excluded due to specific immunoprofile: expression of GFAP. A final diagnosis of high grade chordoid glioma was made, even though we did not find malignant variant of this entity reviewing the literature.

Keywords: chordoid glioma, high grade, GFAP, cerebellum.

KUTANA BRONHOGENA CISTA U SAKROKOKCIGEALNOJ REGIJI- NEOČEKIVANA ZAGONETKA

Kristina Marin Đurđević¹, Merica Glavina Durdov², Ivana Karaman², Toni Bubić²

¹ Odjel patologije i citologije, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik

² Zavod za patologiju i citologiju, KBC Split, Split

Tip sažetka: Poster

Prikazat ćemo slučaj 21-godišnje djevojke s bronhogenom cistom u sakrokocigealnoj regiji koja se u svibnju 2021. godine klinički manifestirala bolnim otokom. Na prvom kirurškom pregledu dijagnosticiran je pilonidalni sinus i indicirana incizija lezije. U narednom periodu od jedne i pol godine pacijentica se višekratno javljala na kontrolne preglede radi perzistiranja otvorene rane koja secernira bistru tekućinu. Konačno je indicirana i napravljena ekscizija u siječnju 2023. godine i materijal poslat na patohistološku analizu. Rana je potpuno zacijelila dva mjeseca nakon ekscizije.

Makroskopski, primljena su dva isječka kože s potkožnim masnim tkivom. Jedan je veličine 7x3x1,5 cm i s horizontalno položenom šupljinom u dermisu veličine 2x0,5 cm, koja sadržava nešto serozne tekućine. Drugi isječak je veličine 2x2x1 cm.

Mikroskopski, koža je obložena orožjenim epidermisom, a opisana šupljina cilindričnim epitelom s trepetljikama pod kojim je debela bazalna membrana i vezivo s pojedinačnim snopićima glatkog mišića. Imunohistokemijski epitel je fokalno TTF-1 i Napsin pozitivan, a negativan na PAX 8; proliferacijski biljeg Ki-67 izražen je tek fokalno.

Prisutnost cilindričnog epitela s trepetljikama isključila je pilonidalnu cistu, dok je imunohistokemija isključila cistu Mullerovog podrijetla i kožnu endosalpingiozu. Samo jedan tip epitela i zrelost mezenhimalnog tkiva isključili su dijagnozu zrelog cističnog teratoma i tailgut ciste.

Bronhogeno kutano cista u sakrokocigealnoj regiji je vrlo rijetka. Kliničar bi je trebao imati na umu u diferencijalnoj dijagnozi cističnih lezija koje duže vrijeme secerniraju bistri sekret i ne zacjeljuju. Takve, naoko banalne, kliničke zagonetke treba riješiti ekscizijom i patohistološkim analizom. Inače se liječenje nepotrebno prolongira, kao u ovom slučaju, koji je po našem znanju tek drugi opisan u literaturi.

Ključne riječi: bronhogeno cista, imunohistokemija

PULMONARY LYMPHOMATOID GRANULOMATOSIS: POSSIBLE MIMICKER OF LUNG CANCER

Toni Bubić¹, Marina Čaleta Rade¹

¹ University Hospital Center Split, Split, Croatia

Abstract type: Slide seminar

Abstract:

We present a case of a 66-year-old female, non-smoker, who complained about cough, mild exertional dyspnoea and excessive sweating for a longer period of time. Her past medical history includes allergic asthma and Sjögren's syndrome with pulmonary interstitial changes since 2021. Since then, she was prescribed with immunosuppressive therapy. Bronchoscopy showed large, white mass obstructing the bronchus. Endobronchial biopsy and cytological examination of bronchial washing were performed twice, all reports showed necrotic debris with no viable tumor cells. 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET/CT) showed a tumorous mass in upper lobe of the left lung (SUV max 10.6), with no dissemination of the disease. Bronchial aspirate was sent to microbiology and Mycobacterium tuberculosis was not isolated. Subsequently, the patient underwent thoracotomy. Since the malignant process abutted segmental vasculature and main bronchus, the surgeon decided to go for left pneumonectomy and mediastinal lymphadenectomy.

Our department received a specimen of a lung under a referral diagnosis of "resected left lung with tumor". On gross examination we found a whitish, partially necrotic solitary lesion that measured 10 cm in its largest diameter and was situated around hilar region of the upper lobe, in close proximity with pulmonary vein. The lesion was sampled excessively and admitted for histological examination. Histology showed a tumor with an angiocentric distribution, composed of nodules containing numerous atypical lymphatic cells that varies in size and shape, resembling immunoblasts. Tumor cells were admixed with a large number of a polymorphous lymphoid infiltrate, mostly composed of reactive T-cell lymphocytes (CD3 positive) that were also seen within a wall of the small blood vessels. Necrosis was excessive, mostly centrally located within nodules. No well formed granulomas were seen. Immunohistochemically, tumor cells were CD20 and CD30 positive, highlighting their B-cell origin. Large B-cells were also positive for EBV by in situ hybridization using EBV-encoded small RNA (EBER) probes. CK AE1/AE3, CK8/18, CD68, CD138, CD3 and Oct2 were negative. Histochemical staining Ziehl Neelson was also performed, but there was no evidence of acidoresistant bacteria. We diagnosed tumor as a pulmonary lymphomatoid granulomatosis and due to excessive necrosis and more than 400 EBER positive cells per 1 mm², tumor was characterized as grade 3. Mediastinal lymph node examination showed no evidence of malignancy.

After the diagnosis was made, our department received a sample of a bone marrow, in which there were no signs of infiltration with a lymphoproliferative disease. Patient was later presented to hematology department, and immunochemotherapy was admitted by R-CHOP protocol.

Lymphomatoid granulomatosis is rare, Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorder. Pathogenesis of the disease is still uncertain, but one hypothesis includes defective immune surveillance of EBV and abnormal immune response to EBV. Hence, the incidence is much higher in patients with immunodeficiencies, notably Sjögren syndrome or solid organ transplant recipients. Lungs are most involved location, but other sites can be affected also, like CNS, kidney, skin, etc. Unlike in our case, the radiological features usually include multiple, ill-defined nodules, but solitary lesion and infiltrative interstitial patterns, mimicking interstitial lung disease, have also been described. When presented as a solitary lesion in a lung, it can radiologically and clinically mimic carcinoma. The natural course of the disease is very variable, with mortality rate of 63%, according to WHO. On the other hand, 30% of patients underwent spontaneous remission without treatment.

Keyword: lymphomatoid granulomatosis, immunodeficiency, EBER, slide seminar

SMALL ROUND BLUE CELL TUMOUR- WHEN THE MICROSCOPE IS NOT ENOUGH

Lea Korša¹, Marija Milavić², Snježana Dotlić^{1, 2}

¹Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb

²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb

Abstract type: Slide seminar

Abstract

A 42-year-old woman with insignificant previous medical history presented with rapidly growing mass in her right thigh. Computed tomography showed a deep-seated, heterogenous tumour in the posterior right thigh measuring 13x9x9 cm, without compression of the blood vessels. After the extirpation of the mass, histological examination showed a tumour composed of solid lobules of atypical, poorly differentiated cells, with abundant clear cytoplasm and round nuclei, with collagenous fibrous septa between the lobules. The cells were relatively uniform, with small nucleoli. High mitotic activity (12/10 HPF) and areas of necrosis (20%) were present. Immunohistochemically the tumour cells showed focal expression of CD 99 and WT1. Desmin, S100, SOX10, SMA, CKAE1/AE3, EMA, CD34, HMB45, CD45, BRAF, ERG, Fli1 and OSCAR were negative. The preliminary diagnosis was undifferentiated round cell sarcoma, pending the results of molecular/cytogenetic analysis.

Fluorescent in situ hybridization revealed *CIC*- rearrangement in tumor cells, with no evidence of *EWSR1*, *FUS*, *NR4A3* - or *DDIT3* gene rearrangements. The final diagnosis was *CIC*-rearranged sarcoma. The control CT scan of the thorax and abdomen revealed multiple pulmonary metastases, measuring up to 4,4 cm. The patient is currently doing well, after receiving three cycles of chemotherapy (the last one in October, 2023).

CIC-rearranged sarcoma is a rare and aggressive sarcoma, within the category of “undifferentiated round cell sarcomas” that lack *EWSR1* gene fusions. Among *CIC*-rearranged tumors, the most frequent *CIC-DUX4* fusion results from a gene fusion between *CIC* (19q13) and one of two *DUX4* retro-genes (4q35 or 10q26). These tumors affect patients over a wide age range, with a peak incidence in young adulthood and a slight male predominance. Deep soft tissues of the extremities and trunk are the most frequent locations; bone and visceral sites are uncommon. The ultra-rare variant *CIC-NUTM1* seems to have distinct anatomic tropism for the axial skeleton. *CIC*-rearranged sarcomas have a high metastatic rate, mainly to the lung, bone, liver, brain, and lymph nodes.

The differential diagnosis for *CIC*-rearranged sarcoma may be broad, although the main diagnostic consideration is usually Ewing sarcoma (EWS). The presence of nuclear variability, prominent nucleoli, more abundant cytoplasm, focally spindle cell morphology, and myxoid stroma all favor the diagnosis of *CIC*-rearranged sarcoma over EWS. *CIC* rearrangement can be confirmed by FISH, although in some case cryptic rearrangements may be missed by this technique.

The treatment of *CIC*-rearranged sarcomas includes neoadjuvant and adjuvant polychemotherapy, surgery, and adjuvant radiation therapy. However, *CIC-DUX4* sarcomas are less chemo-sensitive and more aggressive than EWS and the best therapeutic strategy is currently uncertain, in particular for recurrent/refractory tumors.

Keywords: Slide seminar.

PD-L1 EXPRESSION IN TWO MOLECULAR SUBTYPES OF MUSCLE INVASIVE UROTHELIAL BLADDER CARCINOMA

Silvija Mašić¹, Sebastijan Trifunović², Val Vrbić², Matej Knežević³, Robert Terlević⁴, Božo Krušlin^{1,2}, Monika Ulapec ^{1,2,5}

¹ Clinical Department of Pathology and Cytology, University Hospital Center Sestre milosrdnice, Zagreb, Croatia

² School of Medicine, University of Zagreb, Croatia

³ Clinical Department of Urology, University Hospital Center Sestre milosrdnice, Zagreb, Croatia

⁴ Department of Pathology, General Hospital Pula, Pula, Croatia

⁵ epiMark group and Scientific Centre of Excellence for Reproductive and Regenerative Medicine, School of Medicine, University of Zagreb, Croatia

Abstract type/Tip sažetka: Poster

Abstract/Sažetak:

Aim: Muscle invasive urothelial bladder carcinoma (MIBC) represents aggressive neoplasm with high mortality. Two main MIBC molecular subtypes with diverse molecular signature are familiar. Recently, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors and PD-L1 expression level as potential response predictor was introduced. In our research we used simple immunohistochemistry (IHC) algorithm for detection of molecular subtypes and compared it with PD-L1 expression.

Methods: Forty FFPI tissue samples of patients with MIBC were stained for HE and immunohistochemistry. GATA-3 and CK5/6 expression was used to roughly determine molecular subtype (basal or luminal). Positive reaction was considered in the cases with at least 70% tumor cells showing strong membranous (CK5/6)/ nuclear (GATA-3) reaction. PD-L1 expression (SP 142) was interpreted as the percentage of positive peri- and intratumoral staining of tumor microenvironment immune cells and correlated with molecular subtype. Results were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results: Cases showing CK5/6 positive and GATA-3 negative reaction were classified as basal subtype, while CK 5/6 negative and GATA-3 positive as luminal subtype. Cases with dual negative/positive reaction were excluded from further research. PD- L1 positive expression was observed in 28 samples based on cutoff value of 5%. Statistically significant positive correlation was determined between PD-L1 expression and basal subtype, while negative correlation was established between PD-L1 and the luminal subtype.

Conclusion: Results of our study demonstrated possible immunohistochemistry algorithm in molecular subtype assessment, as well as correlation of PD-L1 expression with basal immunophenotype, which could suggest patients' positive response to anti- PD- L1 immunotherapy and more successful management of this group of patients. However, to confirm the connection between basal molecular subtype and PD-L1 expression, we believe further research and molecular analysis should be conducted on larger patient cohort.

Keyword/Ključne riječi: PD-L1, urothelial bladder carcinoma, immunohistochemistry

Abstract published/Sažetak objavljen:

Mašić S, Trifunović S, Vrbić V, Knežević M, Terlević R, Krušlin B, Ulapec M. PD-L1 expression in two molecular subtypes of muscle invasive urothelial bladder carcinoma. Virchows Archiv, 35th European Congress of Pathology, Dublin, Ireland, 2023 (sažetak, znanstveni, 2023)

STAVOVI SPECIJALIZANATA PATOLOGIJE I CITOLOGIJE O PROVEDBI PROGRAMA SPECIJALIZACIJE

Grgurić Tomislava¹, Gjadrov Kuveždić Koraljka², Krušlin Božo³

¹Zdravstvena jedinica za patologiju i citologiju, Opća bolnica Nova Gradiška (Tomislava Grgurić, dr. med.),

²Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb (dr. sc. Koraljka Gjadrov Kuveždić, dr.med.)

³Zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak”, KBC Sestre milosrdnice (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.)

Tip sažetka: slide seminar

SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja je ustanoviti stavove specijalizanata patologije i citologije te mladih specijalista o provedbi programa specijalizacije patologije i citologije od njenog spajanja 2015. godine te utvrditi glavne probleme programa.

Metode: Istraživanje je provedeno putem ankete koja je web-linkom podijeljena s trenutnim specijalizantima i mladim specijalistima. Anketa se sastojala od 22 pitanja te se odnosila na opće podatke, predviđeno radno mjesto, stavove o programu te zadovoljstvo mentorima. Odgovori na većinu pitanja formirani su prema Likert skali, dok su ostala pitanja imala jedan mogući odgovor. Za prikaz rezultata koristila se deskriptivna statistika.

Rezultati: Anketu je ispunilo 34 liječnika, od čega se 25 izjasnilo kao specijalizant, a 9 kao mladi specijalist. Žene su činile 26/34 (76,5%) ispitanika. Prema ustanovi poslodavcu, 15/34 (44,1%) ispitanika specijalizira ili je završilo specijalizaciju za opću bolnicu, isto toliko za klinički bolnički centar, a 4/34 (11,8%) za kliničku bolnicu. Više od trećine (13/34) se izjasnilo kao specijalizant prve tri godine, 12/34 kao specijalizant zadnje dvije godine, a 9/34 kao mladi specijalist. Većina ispitanika (28/34) se izjasnila da ih je poslodavac predodredio za buduće radno mjesto (rad na patologiji, citologiji ili oboje), međutim čak i oni koji su predviđeni samo za rad na citologiji (njih 8/34 ili 23,5%) tvrdi da se više bave patologijom, dok se samo jedna osoba izjasnila da se bavi citologijom unatoč očekivanjima da će se baviti patologijom.

Velik broj ispitanika (85,3% te 88,3%) se ne slaže da su patologija i citologija podjednako zastupljene te da se pojedina područja iz obje grane međusobno prate ili odrađuju istovremeno.

Svoju kompetenciju za samostalni rad nakon odrađenih područja iz patologije ispitanici su u prosjeku ocijenili s 3,73, dok je ocjena za kompetencije iz citologije svega 2,00.

Pitanja o mentorima su bila podijeljena na zasebno pitanja o mentorima patologije te mentorima citologije, ali su u suštini bila ista te su se odnosila na općenito aktivnost u edukaciji, pomoć pri preuzimanju ili dobivanju materijala, analiziranju uzoraka i postavljanju dijagnoze, pisanju nalaza te općenito komunikativnost sa specijalizantima (raspravljanje slučajeva, pristup arhivskim materijalima, poticanju na samostalno proučavanje tema). Mentori patologije su po svim stavkama povoljnije ocijenjeni, s prosječnom ocjenom 4,05 (raspon od 3,97 do 4,20), dok su mentori citologije ocijenjeni s 2,83 (raspon od 2,67 do 2,91).

Na zadnje pitanje otvorenog tipa o tome što ispitanici misle o cjelokupnoj specijalizaciji, odgovorilo ih je 53%, a sumacija najčešćih odgovora je 1) da je trenutni program preopširan kako bi se kvalitetno svladao za vrijeme specijalizacije, 2) edukacija iz citologije je manjkava, a mentori citologije nesuradljivi te 3) program nije prilagođen realnim potrebama specijalizanata s obzirom na predviđeno radno mjesto.

Zaključak: Unatoč tome što postoji plan i program specijalizacije patologije i citologije, očito je da se on provodi neadekvatno, s naglaskom na patologiju uz razmjerno veliko zanemarivanje citologije, na nezadovoljstvo ispitanika. Podatci dobiveni ovim istraživanjem su općeniti, a zbog malog broja ispitanika smatrali smo da opsežna analiza nije praktična, no zasigurno bi se u budućnosti moglo provesti istraživanje koje bi potencijalno obuhvatilo profile svih liječnika na specijalizaciji, s ciljem poboljšanja ne samo patološko-citološkog nego i ostalih programa specijalizacije.

Glavne riječi: citologija; patologija; specijalizacija; specijalizanti; slide seminar

„SPINDLE CELL“ LIPOM HIPOFARINKSA – PRIKAZ SLUČAJA

Tonći Vodopić¹, Marko Velimir Grgić^{2,3}, Leo Pažanin⁴, Hrvoje Čupić^{4,5}

¹ Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin, Varaždin

² Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

³ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

⁴ Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵ Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Prikazujemo šezdesetšestogodišnjeg pacijenta koji je došao na odjel infektologije Opće bolnice Karlovac zbog subfebriliteta (do 37,5°C), blage grlobolje, otežanog gutanja unatrag tri mjeseca te gubitka mase (5 kilograma unatrag nekoliko mjeseci), bez drugih komorbiditeta u anamnezi. Dijagnostička obrada je započeta ambulantno, no zbog pogoršanja stanja pacijent je hospitaliziran. U laboratorijskim nalazima se pratila umjereno povišena sedimentacija eritrocita, dok su ostali nalazi, uključujući kompletnu krvnu sliku, tumorske biljege i citopunkciju koštane srži, bili neupadni. Od radioloških pretraga se učinio rendgen pluća koji je bio uredan, ultrazvuk vrata koji je pokazao reaktivnu limfadenopatiju te ultrazvuk abdomena kojim je uočena cista lijevog bubrega. Citopunkcijom limfnih čvorova vrata nađena je reaktivna hiperplazija. Kompjuteriziranom tomografijom toraksa, abdomena i zdjelice se prikazao gotovo u cijeloj duljini dilatiran jednjak, čiji je lumen bio ispunjen formacijom otvorene etiologije, moguće porijekla sluznice, bez jasno vidljive infiltracije mišićnog sloja stijenke. Također se nije našlo okolnog zamućenja masnog tkiva niti uvećanih limfnih čvorova te je preporučen endoskopski pregled. Ezofagoskopijom je, na ulasku u jednjak, nađena subepitelna kugličasta promjena promjera oko 5 cm koja je sezala do neposredno iznad gastroezofagealnog ušća. Učinjena je biopsija promjene kojom se našao zadebljali, reaktivno promijenjeni višeslojni pločasti epitel. Pacijent je dogovorno premješten u Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice radi kirurškog liječenja. Kirurškim zahvatom je utvrđeno da je ishodište tvorevine u području faringoesofagealnog ušća. Na patohistološku analizu je primljen izduljeni, polipoidni, kobasičasti tkivni uzorak ukupne veličine 22 x 6,5 x 5 cm koji je na vrhu bio ulcerirane površine, a na prerezima sivožute, homogene rezne plohe. Sami tumor je bio duljeg promjera 14 cm te je makroskopska udaljenost do baze iznosila 3,5 cm. Mikroskopski je opisani tumor bio građen od nakupina zrelih masnih stanica te nakupina i kratkih snopova jednoličnih vretenastih stanica u miksoidnoj stromi, bez nalaza signifikantne mitotske aktivnosti ili atipija. Žarišno se nalazilo odlaganje zadebljanih eozinofilnih kolagenih vlakana, tzv. „ropy kolagen“, uz pojedinačne i manje nakupine mastocita te umjereno obilne nakupine mononuleara dijelom u folikularnom rasporedu. Na površini tvorbe se nalazio reaktivno promijenjeni, na vrhu tvorbe ulcerirani, višeslojni pločasti epitel. Imunohistokemijski su vretenaste stanice bile reaktivne na CD34 uz izostanak reaktivnosti na p16. Temeljem histološke slike i imunohistokemijske analize je zaključeno da se radi o tzv. „spindle cell“ lipomu te su preporučene povremene kliničke kontrole. Pacijent je šesti dan po kirurškom zahvatu, u dobrom općem stanju i primjerenog lokalnog nalaza, otpušten na kućno liječenje.

Lipomi su benigni tumori građeni od zrelih masnih stanica. Najčešći su mekotkivni tumori odraslih, rijetki su u pedijatrijskoj populaciji te se uobičajeno pojavljuju između 50. i 70. godine života.¹ „Spindle cell“ lipomi su benigne tvorevine koje se tipično pojavljuju u sredovječnih do starijih muškaraca te se prezentiraju kao spororastuća, bezbolna masa potkožnog tkiva najčešće u stražnjem dijelu vrata, ramenima i leđima.² Izuzetno su rijetki u hipofarinksu te je prema našim saznanjima u literaturi opisano samo 25 slučajeva.³ Histološki su građeni od zrelih masnih stanica, neupadljivih vretenastih stanica te zadebljanih eozinofilnih kolagenih vlakana (tzv. „ropy“ kolagen).^{1,3} Imunohistokemijski pokazuju difuznu reaktivnost na CD34, a opisani su i slučajevi reaktivnosti na CD10 te gubitak nuklearnog pozitiviteta na Rb, dok se od dobro diferenciranih liposarkoma razlikuju po izostanku nuklearne reaktivnosti na p16.^{3,4} Metoda izbora za liječenje tumora masnih stanica hipofarinksa je endoskopska radikalna ekscizija.⁵

Ključne riječi: „spindle cell“ lipom, hipofarinks, prikaz slučaja

Reference:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/33>.
2. Schwartz BR, Subhawong T, Subhawong AP, de Souza FF, Pretell-Mazzini J. Unusual lipid poor spindle cell lipoma. BMJ Case Rep. 2023 Jul 5;16(7):e254522.
3. Liang Z, Zang Y, Jing Z, Zhang Y, Cao H, Zhou H. Hypopharyngeal spindle cell lipoma: A case report and review of literature. Medicine (Baltimore). 2021 May 7;100(18):e25782.
4. Thway K, Flora R, Shah C, Olmos D, Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. Am J Surg Pathol. 2012 Mar;36(3):462-9.
5. Qin-Ying W, Shui-Hong Z, Yong-Cai L, Hai-Hong C. Spindle cell lipoma of the larynx: A case report. Medicine (Baltimore). 2020 Jul 17;99(29):e21118.

UNCOMMON SUBTYPE OF GRANULOMATOUS APPENDICITIS; AN UNEXPECTED FINDING AT THE SURGERY OF A ONE YEAR OLD CHILD

Luka Klobučarić¹, Nikolina Kurtović¹, Zlatka Radičević^{1,2}, Andrea Alpeza³, Katarina Gregorović³, Ksenija Marjanović^{1,2}, Andrej Kovačević^{1,2}, Marina Bakula^{1,4}, Dag Dušanić⁵, Jasmina Rajc^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

²Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek

³Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

⁴Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku – Institut Ruđer Bošković u Zagrebu

⁵Patologija s patohistološkom dijagnostikom, Opća županijska bolnica Našice, Našice

Tip sažetka: Slide seminar

Sažetak:

Granulomatozne upale crvuljka su vrlo rijetko prisutne u ljudskoj populaciji sa incidencijom od 0,1- 2 %. Etiološki, granulomatozne upale crvuljka se mogu podijeliti u dvije skupine ovisno o samom uzročniku bolesti pa se tako razlikuju upale infektivnog i ne-infektivnog karaktera. Najvažniji infektivni uzročnici su bakterije *Mycobacterium tuberculosis* i *Yersinia enterocolitica* te parazit *Enterobius vermicularis*, koji prema literaturi čine 62 % svih uzroka granulomatoznih upala crvuljka. U manjem postotku (38%) su ne-infektivni uzročnici bolesti u koje se ubrajaju sarkoidoza, reakcija na strano tijelo te Crohnova bolest.

Ovdje ćemo prezentirati prikaz slučaja jednogodišnjeg djeteta sa slučajnim nalazom granulomatozne upale crvuljka koji je zbog proljeva i povraćanja nakon inicijalnog pregleda u NMB Vukovar primljen na Zavod za dječju kirurgiju KBC-a Osijek. Po prijemu pacijent je afebrilan, eupnoičan, kardiopumonarno suficijentan, a abdomen je mekan, bezbolan bez palpatornih patorezistencija. Iz epidemiološke anamneze se saznaje da u obitelji i okolici više dojenčadi i djece imaju sličnu simptomatologiju sa bolovima u stomaku i proljevima praćenim blago povišenom temperaturom. Također se dobije podatak o postojanju Crohnove bolesti u bližoj obitelji (baka sa majčine strane).

Nalaz hitnog UZV-a pokazivao je invaginaciju crijeva descendentno-sigmoidnog prijelaza sa znacima zastoja pasaže u aboralnim segmentima kolona što je potvrđeno i CT-om abdomena, ali je pri istom pregledu verificirana i nejasna cistična promjene uz crijeva kao i povećani mezenterički limfni čvorovi. Konzultiran je dječji kirurg koji učini operacijski zahvat dezinvaginacije, redukcije intramuralne ciste te apendektomiju. Resecirani materijal je poslan na patohistološku analizu. Histološki je bila vidljiva sluznica debelog crijeva sa blažim ishemičnim promjenama uz koju se verificira i pseudocista obložena histiocitima, sačastim makrofazima i vezivom. Histološkim pregledom crvuljka sluznica je bila urednog izgleda, u potpunosti očuvana i obložena pravilnim crijevnim epitelom, bez elemenata akutne upale. U sluznici i submukozno su evidentirane hiperplastične nodularne limfocitne nakupine te više granuloma građenih od epitelioidnih histiocita, multinuklearnih orijaških stanica sa centralnom nekrozom ispunjenom fibrinom i neutrofilima. Ova histološka slika supurativnih granuloma povezuje se sa granulomatoznom upalom specifičnom za infekciju *Yersiniam enterocoliticom*.

Danas se smatra da je *Yersinia enterocolitica* jedan od rjeđih uzročnika crijevnih infekcija u ljudskoj populaciji. Ovaj uzročnik je gram negativni aerobni bacil koji pripada porodici *Enterobacteriaceae*. Put transmisije za ovog patogena je feko-oralnim putem ili unos kontaminirane hrane pretežito mlijeka i mliječnih proizvoda. Čimbenici rizika koji pospješuju razvoj gastroenterokolitisa i drugih stanja povezanih s ovim uzročnikom su dječja dob, kronične bolesti (hemokromatoza, hemolitička anemija, ciroza jetre) te imunodeficijencija.

Klinička slika jersinioze se prezentira kao samoograničavajući gastroenterokolitis koji traje nekoliko tjedana (1-3 tjedna), mezenteričkim adenitisom, blago povišenom temperaturom te bol u abdomenu.

Serološka testiranja pokazala su se vrlo nespecifična i slabo senzitivna za izoliranje uzročnika kao što je *Yersinia enterocolitica* zbog velike mogućnosti križne reakcije sa drugim mikrobima, pretežito *Escherichiom coli*, te je najčešće je potrebna konfirmatorna PCR analiza, a ponekad se dijagnoza potvrđuje tek histološkom analizom zahvaćenih odstranjenih segmenata crijeva.

U ovom prikazu slučaja diferencijalno dijagnostički uzeli smo u obzir i upalnu bolest crijeva, prvenstvenu Crohnovu bolest zbog slične histološke slike te pozitivne obiteljske anamneze, a koju smo

isključili temeljem kliničke slike, i nalaza supurativnih granuloma za razliku od ne-nekrotizirajućih granuloma tipičnih za Crohnovu bolest.

Nova istraživanja također ukazuju na određenu povezanost između Crohnove bolesti i infekcije povezane *Yersiniam enterocoliticom*. Prema objavljenim rezultatima, osobe koje su u dojenačkoj dobi ili ranijem djetinjstvu preboljele infekciju *Yersiniam enterocoliticom* imaju veću incidenciju oboljenja od Crohnove bolesti, prvenstveno zbog abnormalnog imunološkog odgovara koji je se javlja kao rezultat ranije navedene infekcije. Zbog moguće povezanosti jersinioze i Crohnove bolesti potrebna je češća gastroenterološka kontrola ovih pacijenata. također, ukoliko je moguće i jasna te detaljna patohistološka diferencijacija granuloma u crvuljku kako bismo im što jasnije utvrdili etiologiju i na taj način omogućili adekvatno liječenje pacijenta.

Ključne riječi: *Yersina enterocolitica*, apendicitis, granulomatozna upala, granulomi, slide seminar, prikaz slučaja

A CASE REPORT OF RARE INTESTINAL T CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA

Nikolina Kurtović¹, Luka Klobučarić¹, Zlatka Radičević^{1,2}, Adela Benkotić^{2,3}, Irena Zagorac^{1,2,4}, Mirta Vučko⁵, Dag Dušanić⁶, Marina Bakula^{1,2,7}, Jasmina Rajc^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

²Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek

³Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

⁴Sveučilište J. J. Strossmayera, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Osijek

⁵Odjel za patologiju i citologiju, Opća županijska bolnica Vinkovci

⁶Patologija s patohistološkom dijagnostikom, Opća županijska bolnica Našice, Našice

⁷Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku – Institut Ruđer Bošković u Zagrebu

Tip sažetka: Slide seminar

Sažetak:

Monomorfni epiteliotropni intestinalni T stanični Non-Hodgkin limfom (MEITL) rijetka je i agresivna bolest, dijagnosticirana u manje od 5 % svih primarnih gastrointestinalnih limfoma. U prethodnoj klasifikaciji ovaj je limfom pripadao je kategoriji EATL (enteropathy associated T lymphoma) tipa II. Nastaje iz crijevnih intraepitelnih T limfocita te se najčešće prezentira u tankom crijevu. Upravo zbog ove lokalizacije, MEITL se najčešće dijagnosticira u već uznapredovalom stadiju bolesti nakon intestinalne opstrukcije i perforacije crijeva. Prikazujemo slučaj 72-godišnjeg pacijenta čiji su uzorci primarno obrađeni u OŽB Vinkovci i naknadno poslani na konzultaciju u KBC Osijek. Pacijent se prezentirao s akutnim abdomenom u Županijskoj bolnici Orašje, odakle je nakon hitnog operativnog zahvata resecirani isječak tankoga crijeva upućen na patohistološku obradu na Odjel za patologiju i citologiju u OŽB Vinkovci. Patološkim pregledom primljenog materijala, makroskopski se u jednom segmentu uočila površinska ulceracija sluznice te zadebljanje i perforacija stijenke tankog crijeva, a na presjeku solidan, sivkasti čvor promjera 2,5 cm sa zahvaćanjem cijele stijenke i okolnog masnog tkiva. Uz tumorsku masu, u okolnom masnom tkivu nalazilo se i više povećanih limfnih čvorova, najveći promjera do 4 cm. Opisani tumor je histološki građen od guste, difuzne nakupine malih do srednje velikih atipičnih limfocita, dijelom monomornog izgleda, specifičnog za ovaj limfom. Imunohistokemijski, prisutna je jasna ekspresija CD3, CD7, CD8 te CD56, uz aberantnu žarišnu ekspresiju CD20, koja je prema literaturi opisana u oko 20% ovih limfoma. U okolnoj sluznici tankog crijeva nisu pronađena histomorfološka obilježja celijakije te je broj intraepitelnih limfocita bio u granicama normale. Uvidom u kliničke podatke pacijenta ne opisuju se druga tumorska žarišta, kao ni podatak o postojanju celijakne bolesti, a što potvrđuje postavljenu dijagnozu. Iako se smatra kako MEITL ima lošu prognozu, u literaturi su opisani pojedinačni slučajevi pacijenata koji su imali duže preživljenje, a u jednom slučaju čak i regresiju bolesti, kada je liječenje primijenjeno u ranoj fazi bolesti. Unaprjeđenjem dijagnostičkih pretraga, povećava se šansa za rano otkrivanje i definitivnu dijagnozu intestinalnih T staničnih limfoma, a posebna pozornost bi se trebala posvetiti sitnim endoskopskim biopsijskim uzorcima gdje se endoskopski opisuju ulceracije i kontaktno krvarenje sluznice, a histološki nalaze istaknuti infiltrati limfocita. Bolje razumijevanje histoloških karakteristika MEITL-a može dovesti do ranijeg postavljanja dijagnoze te pravodobnog liječenja pacijenata što dugoročno može poboljšati ishod bolesti za pacijente.

Ključne riječi: monomorfni epiteliotropni intestinalni T-stanični limfom, intestinalni limfomi, slide seminar.

BLASTOID CUTANEOUS INFILTRATE- KEEPING IN FOCUS IN SPITE OF THE PHENOTYPE

Tamara Pikivača¹; Snježana Dotlić^{1,2}

¹Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb

²Medical School University of Zagreb, Zagreb

Abstract type: Slide seminar

Abstract:

A 75-year-old woman presented with nodular, erythematous ulcerated plaques and nodules with superficial keratosis along the entire right leg, that appeared a year ago. No radiological or hematological workup has been done prior to the biopsy. Biopsy skin sample with subcutaneous tissue 2:1:0.8 cm was received. Histologically, the epidermis on the surface was unremarkable. All layers of the dermis and subcutaneous adipose tissue were permeated by a tumor composed of diffuse clusters of atypical, large lymphocytes with visible nucleoli. Tumor cells mostly corresponded to centroblasts, but focally there were cells with blastoid morphology, showing finely dispersed chromatin. Based on morphologic appearance, anatomic site, age and clinical presentation, the main differential diagnoses included blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type, cutaneous infiltration of systemic B-cell lymphoma (DLBCL or other transformed lymphoma), as well as other non-hematolymphoid tumors (e.g. sarcoma).

Tumor cells showed an aberrant phenotype of mature B-lymphocytes with loss of expression of CD20 and CD19 and restriction of lambda light chains (immunohistochemically CD20-, CD19-, PAX5+, CD79a+, CD138-, kappa-, lambda+, CD10+, BCL6+, BCL2+, MUM1+, MYC-, CD30-, TdT-, CD45+, cyclin D1-, ALK-, CD3-, CD5-, CD2-, CD4-, CD8-, CD56-, CD123-, MPO-, CD34-). In situ

hybridization for EBV-RNA was negative (ISH/ EBER-) and there was no expression of HHV8 (LANA1). The proliferation index was high (Ki67 up to 80%). These findings were consistent with skin infiltration by large B-cell lymphoma. CD20 negative B cell lymphomas are rare, and frequently present with extranodal involvement. The common types include plasmablastic lymphoma, ALK+ large B-cell lymphoma, primary effusion lymphoma and HHV8-positive DLBCL. The differential diagnosis in our patient was narrowed to primary cutaneous large B-lymphoma (PCLBCL, leg type) and skin infiltration with systemic B-lymphoma (DLBCL, NOS). Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type is an aggressive B cell neoplasm, predominantly affecting older women. It presents with erythematous to violaceous nodules 2.0 - 5.0 cm in diameter, typically arising unilaterally in lower limbs, but 10–25% of cases arise at other sites such as the trunk or arms. Presentation in the head is exceptional. Histologically, it is composed of large neoplastic B-cells, typically showing non-GCB-immunophenotype (MUM1+/BCL2+/CD10-). It accounts for 3-4% of all primary cutaneous lymphomas and 10-20% of primary cutaneous B-cell lymphomas. Some studies have reported a 5-year overall survival rate of approximately 50%. The first line treatment is based on multiagent (CHOP or CHOP-like) chemotherapy regimens with addition of rituximab. Involved field radiation might be added for localized initial disease or relapses.

MSCT of the thorax, abdomen and pelvis revealed enlarged lymph nodes in the right inguinal area, the largest node measuring 6 cm in diameter. The final diagnosis was PCLBCL, leg type with secondary lymph node involvement, and the patient is currently receiving chemotherapy (CHOP regimen).

Keywords: slide seminar

DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOUR (DSRCT) IN 17-YEARS OLD FEMALE PATIENT

Ivandić Lončar Mirna¹, Petrović Davor¹, Milković Periša Marija^{1,2}, Vujić Goran^{1,2}, Pavlović Maja³, Babić Damir²

¹ Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb

² University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb

³ Department of Oncology and Hematology, Children's Hospital Zagreb

Abstract type: Slide seminar

Abstract:

Desmoplastic small round cell tumour (DSRCT) is an extremely rare and aggressive mesenchymal neoplasm that develops on serosal surfaces. It affects adolescents and young adults with male predominance. Patients usually present with metastatic disease. DSRCT is composed of small round tumour cells associated with prominent stromal desmoplasia. The hallmark of DSRCT is the EWSR1-WT1 t (11;22) (p13; q12) gene fusion. Immunohistochemical analyses have shown the co-expression of epithelial, neuronal, myogenic, and mesenchymal differentiation markers. Despite advances in therapy, outcomes still remain poor. Approximately 60 - 70% of patients die due to disease progression, usually within 3 years after diagnosis.

We report the case of a 17-year-old female initially presented with abdominal fullness and distension. After clinical and radiological staging (left ovary and multiple abdominal metastases) she had extensive surgery and adjuvant chemotherapy. After a short disease free period of 7 months, surgery was repeated. The tumour was found in a single lymph node and she underwent third surgery (hysterectomy and right sided adnexectomy). There was no evidence of disease in the histology specimen. Nine months after diagnosis the patient underwent radiotherapy of the abdomen. Five months after radiotherapy patient had abdominal surgery due to ileus. The patient is now symptom free, 30 months from initial diagnosis. Due to extremely rare incidence optimal therapy for patients with DSRCT has to be determined. Present treatment modalities are complete surgical resection, adjuvant chemotherapy, and radiotherapy. Despite aggressive and extensive therapy methods, prognosis for those patients is still dismal. Molecular diagnostics offers new options for treatment of advanced and recurrent disease. There are several preclinical and clinical trials investigating targeted therapy options for this rare disease.

Keywords: Slide seminar.

Abstract published:

28th Ljudevit Jurak International Symposium On Comparative Pathology (2022)

CEREBRAL TOXOPLASMOSIS-A CASE REPORT

Anja Stadnik¹M.D., Martina Fadljević¹M.D., Iva Markota¹ M.D., Lucija Matošin¹ M.D., Danko Müller^{1,3} M.D. PhD, Kamelija Žarković² M.D., Čedna Tomasović Lončarić^{1,4} M.D. PhD, Iva Škifić¹ M.D.

¹ Department of Pathology and Cytology, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

²University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

³University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

⁴Catholic University of Croatia, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Cerebral toxoplasmosis is a severe neurological infection caused by the parasite *Toxoplasma gondii*. It typically occurs in individuals with compromised immune status, such as those with HIV/AIDS or undergoing immunosuppressive therapy. *Toxoplasma gondii* enters the central nervous system (CNS) via hematogenous spread or reactivation of latent infections. The infection triggers an immune response, leading to the infiltration of immune cells, such as T lymphocytes and macrophages, into the infected brain tissue. The inflammatory response can cause tissue damage and edema. The lesions are often located at the gray and white matter junction and can mimic other CNS infections or tumors. The parasite primarily infects astrocytes, neurons, and microglial cells within the brain.

A 69 year old man from Italy presented himself with dizziness accompanied by vomiting and non-specific blurring of vision which lasted about a month. He would occasionally experience headaches and unsteadiness when walking. A CT scan was done and the suspicious tumor process was found. The MRI of the brain was also recorded, which showed a tumor process in the frontal left lobe of the brain which primarily corresponded to metastasis. When he came to hospital he had severe headaches with visual disturbances and felt unsteady when walking. His medical history was not otherwise specified. CT scan of thorax showed multiple lung lesions. He underwent neurosurgery and pathohistological analysis showed brain parenchyma with numerous necrotic areas and blood vessels with fibrinoid necrosis of the vessel walls. Perivascularly there was a dense mononuclear, predominantly lymphocytic inflammatory infiltrate, and in the surrounding brain parenchyma there were numerous infiltrates of macrophages with focally dense inflammatory infiltration, dominated by T-lymphocytes. Throughout the observed brain tissue there were diffusely focally expressed spongiform changes in the brain parenchyma, as well as reactively changed astrocytes. Small cysts with bradyzoites of *Toxoplasma gondii* were focally found, as well as very small extracellular clusters of tachyzoites of *Toxoplasma gondii*. Immunohistochemistry analysis was done for confirmation of diagnosis (LCA, CD3, CD20, Ki67, CKAE1/AE3, CD68 KP1, ATRX, IDH-1, GFAP). The histological finding in the received material corresponded to cerebral toxoplasmosis. The patient was referred to The University Hospital for Infectious Diseases for treatment. Cerebral toxoplasmosis is a serious neurological infection caused by *Toxoplasma gondii*. Its pathology involves parasite invasion, inflammatory responses, cyst formation, characteristic brain lesions, clinical symptoms, and specific diagnostic and treatment considerations. With appropriate treatment, the prognosis for cerebral toxoplasmosis can be favorable, especially if diagnosed early. Without treatment, the condition can be fatal, particularly in immunocompromised individuals.

Keywords: Cerebral toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*

GLIOSARCOMA- A CASE REPORT

Anja Stadnik¹M.D., Martina Fadljević¹ M.D., Iva Markota¹ M.D., Lucija Matošin¹ M.D., Danko Müller^{1,2} M.D. PhD, Iva Škifić¹ M.D., Čedna Tomasović Lončarić^{1,3} M.D. PhD

¹ Department of Pathology and Cytology, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

³Catholic University of Croatia, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Gliosarcoma is a rare and aggressive type of brain tumor that occurs in the central nervous system (CNS). It is classified as a subtype of glioblastoma, which is the most common and malignant primary brain tumor in adults. The exact cause of gliosarcoma is not well understood, and there are no known specific risk factors for its development. It most commonly occurs in middle aged adults, with a slight male predominance. Gliosarcoma is characterized by the presence of two distinct components within the tumor: glial and sarcomatous elements. The gliomatous component consists of malignant glial cells, typically resembling glioblastoma multiforme, while the sarcomatous component contains spindle-shaped cells that resemble cells found in mesenchymal tumors.

We recieved material for pathohistological analysis of a 47-year-old female patient from the General Hospital in Varaždin. Histologically, there was a tumor tissue composed of atypical glial cells, partly with polymorphism, elevated mitotic activity, and partly with spindle cell areas, which also showed polymorphism and elevated mitotic activity. Within the described tumor mass there were also areas of tumor necrosis and signs of proliferation of the endothelium of the associated blood vessels. Immunohistochemically, the tumor tissue was negative for IDH-1, positive for ATRX, while GFAP staining and Gomory reticulin fiber staining clearly showed two separate malignant components, glial and sarcomatous. The proliferation index measured by Ki67 was up to 40%. The histological finding in the received material corresponded to gliosarcoma.

The coexistence of these two components is a defining feature of gliosarcoma and distinguishes it from typical glioblastoma multiforme, which lacks the sarcomatous component. This biphasic nature of gliosarcoma is apparent on histological examination and helps pathologists to make a definitive diagnosis. They can cause symptoms such as headache, seizures, changes in cognitive function, and neurological deficits, depending on their location within the brain. Diagnosis typically involves a combination of imaging studies (such as MRI or CT scans) and a biopsy to confirm the presence of the tumor. Gliosarcoma is considered a high-grade tumor due to its histological features, rapid growth, and resistance to treatment. Because of its rarity and challenging nature, treatment strategies for gliosarcoma often involve a multidisciplinary approach and may include surgical resection, radiation therapy, and chemotherapy to target both components of the tumor. However, despite aggressive treatment, the prognosis for gliosarcoma remains generally poor. Clinical trials and experimental treatments may also be considered in some cases as researchers continue to search for more effective therapies for this rare and aggressive brain tumor.

Keywords: brain tumor, malignant, gliosarcoma, bifasic tumor

NODULAR REGENERATIVE HYPERPLASIA OF THE LIVER DUE TO EXCESSIVE ANABOLIC STEROID USE- A CASE REPORT

Martina Fadljević¹, M.D., Iva Markota¹, M.D., Anja Stadnik¹, M.D., Lucija Matošić¹, M.D., Iva Škifić¹, M.D. Čedna Tomasović-Lončarić^{1,3}, M.D. PhD, Danko Müller^{1,2}, M.D. PhD

¹Department of Pathology and Cythology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²School of Medicine, University of Zagreb, Croatia

³School of Medicine, Catholic University of Croatia, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Nodular regenerative hyperplasia (NRH) is a benign liver lesion characterized by the development of small regenerating nodules within the liver parenchyma. It can be associated with various underlying conditions, including autoimmune disease, hematologic disorders, and certain medications. While anabolic steroids themselves may not directly cause NRH, some studies suggest that long-term use of anabolic steroids can lead to drug-induced liver injury.

A 37-year-old male with no prior medical history presented to our clinic for general medical examination. MSCT showed large tumor process in the liver measuring 22x18x13 cm located between the first liver segment, stomach and the upper edge of the pancreas with no contact to adjacent structures. Radiologically the mass looked like gastrointestinal stromal tumor. Patient denied nausea, vomiting, abdominal pain or weight loss. He was bodybuilding and taking oral steroids on daily basis. On physical examination the abdomen was above the chest level with a tender palpable mass in the left upper hemiabdomen. Afterwards patient underwent several other medical examinations. Liver chemistries showed: AST 82 U/L (11-38), ALT 138 U/L (12-48), CK 1517 U/L (<177), AMS 142 U/L (23-91). Tumor markers were slightly increased or in a normal range: carcinoembryonic antigen (CEA) 2,7 µg/L (2,5), cancer antigen 19-9 (CA19-9) 2 µg/L (0,37), alpha-fetoprotein (AFP) 1,4 µg/L (0,37), and chromogranin A (CgA) 65,8 µg/L (<100). Cytological analysis following endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy results came as well differentiated hepatocellular carcinoma, and gastroscopy confirmed that the stomach was macroscopically intact. Patient then underwent left hemihepatectomy. On cross-sections the liver was diffusely transformed into green nodules with the central connecting fibrous tissue with preserved portal space structures. Histologically, nodules were made of trabeculae 2-3 hepatocytes thick with no inflammatory infiltrate and the absence of fibrosis and/or cirrhosis. Focally, hepatocytes showed low- and high- grade dysplasia with expressed angiogenesis. After the procedure patient recovered well.

In conclusion, nodular regenerative hyperplasia is a rare liver condition with an unclear etiology. While there is no direct link between anabolic steroids and NRH, these substances can have an impact on liver health, and individuals who use them should be aware of the potential risks and consider regular medical check-ups to monitor their liver function.

Keywords: nodular regenerative hyperplasia, liver, anabolic steroids

MALIGNANT PROLIFERATING TRICHILEMMAL CYST- A CASE REPORT

Martina Fadljević¹, M.D., Iva Markota¹, M.D., Anja Stadnik¹, M.D., Lucija Matošin¹, M.D., Čedna Tomasović-Lončarić^{1,3}, M.D. PhD, Iva Škifić¹, M.D., Danko Müller^{1,2}, M.D. PhD

¹Department of Pathology and Cythology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

²School of Medicine, University of Zagreb, Croatia

³School of Medicine, Catholic University of Croatia, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Proliferating trichilemmal tumor (PTT) also known as proliferating trichilemmal cyst is a benign tumor originating from the outer root sheath of the hair follicle. In rare instances it may undergo malignant transformation due to stimuli such as trauma, inflammation or irritation, evidenced by regional or distant metastases. It is usually confused with squamous cell carcinoma, both sharing a number of common features. Most of them are solitary, slow-growing, exophytic lesions, 2-25 cm in size, and are usually found on the scalp in elderly women.

A 70 year-old woman presented herself with a lump in the left parietal region of the scalp that has recently grown in size with no current inflammation. Macroscopically, the lump looked like an atheroma measuring 4cm in diameter, so the patient underwent surgical excision. Histology showed a well-circumscribed tumor nodule consisting of numerous clusters of squamous epithelial cells with abundant keratin content and focal calcifications. Tumor cells expressed high mitotic activity with numerous pathological mitoses. The histological finding corresponded to proliferating trichilemmal cyst with malignant alteration. Afterwards, the patient underwent re-excision to make sure there was no remaining tumor left. Histology showed a tiny remnant of trichilemmal cyst around which there was scar tissue and a dense mononuclear inflammatory infiltrate with no elements of tumor growth on resection margins. The patient recovered well after the surgical procedure.

The prognosis for individuals with this condition can vary on factors like the size of the tumor and the extent of its spread, but early detection and wide surgical excision generally offer the best chance for a favorable outcome. It is important to note that although malignant transformation of trichilemmal cyst is a rare occurrence, any rapid or unusual growth should be evaluated by a healthcare professional to rule out malignant transformation. Regular skin examination and early detection of tumor growth are crucial for managing such issues.

Keywords: trichilemmal cyst, malignant transformation, elderly women, scalp

LITTORAL CELL ANGIOMA OF THE SPLEEN – A CASE REPORT

Iva Markota¹ M.D., Martina Fadljević¹ M.D., Anja Stadnik¹ M.D., Lucija Matošin¹ M.D., Iva Škifić¹ M.D., Čedna Tomasović- Lončarić^{1,4} M.D. PhD, Danko Muller^{1,3} M.D. PhD, Arijana Pačić M.D. PhD¹

¹ Department of Pathology and Cytology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

² Department of Maxillofacial Surgery, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

³ University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

⁴ Catholic University of Croatia, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Littoral Cell Angioma (LCA) is a rare splenic vascular neoplasm originating from the littoral cell lining the red sinuses. The etiology and pathophysiology mechanism leading to the development of LCA is still unknown. One of the hypotheses is that immune dysregulation plays the possible role due to association with various malignancies or immune / autoimmune disorders in persons with LCA. It has been shown to be associated with visceral malignancies including colorectal adenocarcinoma, pancreatic and ovarian cystadenocarcinoma, renal cell cancer etc. and immunological disorders, such as, ankylosing spondylitis, non-Hodgkin lymphoma, Crohn's disease, Wiskott Aldrich syndrome etc. It is an exceptionally rare condition, accounting for less than 1% of all primary splenic tumors. It has no gender predilection and although it can occur in individuals of various ages, predominantly affects adults.

A 61-year-old female patient urgently presented to emergency room in Clinical Hospital "Dubrava" with severe abdominal pain and malaise. A patient had no significant prior medical history, family history of splenic disorders or malignancies is unknown. Given the patient's clinical presentation, urgent diagnostic investigations were initiated. Blood tests showed thrombocytopenia, elevated liver enzymes and prothrombin time. A CT of the abdomen scan was performed and revealed enlarged spleen and liver, two lesions in hepatoduodenal ligament that may correspond to hematoma or hemorrhagic lymphatic nodes. Also, a 10 centimeters omental cyst is described. Day after hospitalization, a patient represented with acute abdomen and hypovolemic shock. Due to the patient's acute condition, an emergency laparotomy was promptly performed to identify and address the source. Intraoperatively, splenectomy was performed. The gross appearance of the spleen reveals a distinctive vascular pattern, with multiple small vascular spaces or channels, giving it a spongy appearance. Histopathologically it is characterized by the presence of anastomosing vascular channels which were lined predominately by tall endothelial cells without atypia. Immunohistochemistry plays a pivotal role in confirming the diagnosis, with characteristic markers like CD31, CD68, and factor VIII-related antigen being commonly expressed. The diagnosis of LCA is only possible by histopathological examination. The littoral cells possess a unique blend of characteristics, expressing both endothelial as well as histiocytic antigens.

LCA diagnosis is mostly an incidental finding in asymptomatic patients. The prognosis for patients is generally favorable, particularly following surgical resection. The majority of the LCAs are known to be benign, but the biologic behavior of LCA has not been firmly established, as there have been several reports of LCA with malignant features. Given the association of LCA with other malignancies and immunological disorders as well as the reported cases of malignant behavior, patients should undergo close follow up after splenectomy.

Keywords: vascular neoplasm; littoral cells; endothelial ; histiocytic

SARCOMATOID CARCINOMA- A CASE REPORT

Iva Markota¹ M.D., Lucija Matošin¹ M.D., Martina Fadljević¹ M.D., Anja Stadnik¹ M.D., Danko Muller^{1,3} M.D. PhD, Čedna Tomasović- Lončarić^{1,4} M.D. PhD, Iva Škifić¹ M.D., Igor Čvrljević² M.D.

¹ Clinical Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

² Department of Maxillofacial Surgery, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

³ University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

⁴ Catholic University of Croatia, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Sarcomatoid carcinoma is a rare and aggressive form of cancer that is characterized by the presence of both epithelial (carcinomatous) and mesenchymal (sarcomatous) components within the tumor. The exact cause of sarcomatoid carcinoma remains elusive, but certain risk factors are associated with its development. These may include chronic exposure to carcinogens, prior radiation therapy, preexisting conditions such as actinic keratosis and immune system-related factors. In some cases, it can arise as a secondary malignancy following treatment for a primary cancer. It is more commonly found in visceral organs rather than in the skin and mucosa.

We herein report a very rare case of primary cutaneous sarcomatoid carcinoma of the scalp.

A 75-year-old male patient presented with ulcero-infiltrative mass on the left parietal side of the scalp sized 12x7 cm. A patient had prior medical history of receiving radiation therapy, which was administered in his childhood, in 1958, for the treatment of dermatomycosis of the scalp. Computed tomography (CT) of the head was performed and there was no tumor infiltration of parietal bone. Histological examination of the punch biopsy specimen indicated poorly differentiated squamous cell carcinoma. A wide local excision was performed to remove the lesion along with clear margins. Histological examination revealed areas populated by atypical and polymorphic epithelial and spindle cells. Focally there was presence of rhabdoid cells with large, eosinophilic cytoplasm displaying pleomorphic and atypical nuclei and distinct nucleoli. Immunohistochemical staining cells showed a positive immunoreaction to vimentin, p40, p63, CK 5/6, EMA, SMA and desmin. Other biomarkers (Melan A, CD 31, CD 34) were negative. The treatment approach involves a combination of therapies tailored to the individual patient's condition. A wide local excision with clear margins is the primary treatment. In some cases, adjuvant radiation therapy and chemotherapy are recommended, although there is no evidence of the benefit of adjuvant chemo- or radiotherapeutic treatment on the sarcomatous part. In conclusion, cutaneous sarcomatoid carcinoma is an exceptionally rare and aggressive subtype of skin cancer due to potential for local invasion and distant metastasis. Prognosis varies widely based on factors such as tumor stage, location, and treatment response. Early detection, a multidisciplinary care team, and ongoing research efforts are crucial in improving outcomes for individuals affected by this rare and aggressive skin cancer.

Keywords: rare skin cancer; epithelial cells; spindle cells; prior medical history

UROTHELIAL METHASTASIS FOUND AFTER TOOTH EXTRACTION

Lucija Matošin¹, M.D., Iva Markota¹, M.D., Martina Fadljević¹, M.D., Anja Stadnik¹, M.D., Čedna Tomasović-Lončarić^{1,3}, M.D. PhD, Iva Škifić¹, Josip Biočić^{2,4}, D.M.D. PhD, Danko Müller^{1,5}, M.D. PhD;

¹Department of Pathology and Cytology, University hospital Dubrava, Zagreb;

²Department of oral surgery; University hospital Dubrava Zagreb;

³Catholic university of Croatia, School of medicine, Zagreb;

⁴University of Zagreb, School of dental medicine, Zagreb;

⁵University of Zagreb, School of medicine, Zagreb, Croatia.

Abstract type: Poster

Abstract:

A 71-year-old male patient presented with a history of swelling on the left side of the face, and discomfort while eating for the past three weeks. The patient visited a dental doctor due to his complaints. Three weeks after the extraction of the lower left third molar, the patient returned and reported continuous swelling of the gingivae of the same area. Clinical examination of the oral surgeon revealed a livid erythematous tumour mass, painless on pressure, so the biopsy was taken and was sent for histopathological examination. The computed tomography showed bone destruction of the alveolar ridge and communication with the maxillary sinus. Histologically, on the surface there was a normal stratified *squamous epithelium*, while in the underlying hyalinized connective tissue stroma, clusters of atypical urothelial-type epithelial cells were present. Immunohistochemically, the tumour cells were positive for CK7, CK20, CDX2, GATA3, and focally positive for p40, but negative for PAX8. The histopathological and immunohistochemical results and clinical findings suggest an unusual and challenging case. The patient's presentation and the immunohistochemistry profile raise the possibility of different metastatic tumours, such as colorectal, breast, or urethral carcinoma. From the anamnestic data, it was found that the patient had a previous urinary bladder carcinoma two years ago, so he was referred to a urologist for a comprehensive evaluation to determine the stage of the disease. This case highlights the significance of a multidisciplinary approach. The collaboration among the oral surgeon, pathologist, and urologist exemplifies the importance of a cohesive healthcare team when dealing with complex and multifaceted patient conditions, especially in the face of atypical clinical scenarios. In this particular case, the presence of a metastasis discovered following tooth extraction highlights the need for thorough investigations and timely intervention to manage the patient's condition effectively.

Keywords: maxillary metastasis, jaw mass.

MOLEKULARNA KLASIFIKACIJA MIŠIĆNOINVAZIVNOG KARCINOMA MOKRAČNOG MJEHURA TEMELJEM POJEDNOSTAVLJENOG IMUNOHISTOKEMIJSKOG PANELA KORISTEĆI GATA3, CK5/6 i p16

Robert Terlević¹, Monika Ulamec^{2,3*}, Goran Štimac⁴, Jure Murgić^{3,5}, Igor Tomašković⁴, Božo Krušlin^{2,3}

¹Odjel za patologiju i citologiju, OB Pula

²Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak", KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Zavod za urologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵Zavod za onkologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Tip sažetka: Poster

UVOD:

Razumijevanje molekularnih karakteristika tumora postaje sve važnije jer omogućuje personaliziraniji pristup liječenju pacijenata. Odabir terapije za pacijente s mišićnoinvazivnim karcinom mokraćnog mjehura također bi dijelom mogao biti uvjetovan molekularnim podtipom tumora. Trenutno dobro definirani konsenzus podtipovi temelje se na mRNA podacima te poznajemo dva osnovna najčešća podtipa; luminalni i bazalni/skvamoidni. Luminalni se dalje dijeli na luminalni papilarni (LumP), luminalni nespecificirani (LumN) i luminalni nestabilni (LumNS) podtip. LumP karakterizira profil ekspresije gena sličan dobro diferenciranim papilarnim tumorima i ima bolju prognozu u usporedbi s drugim podtipovima. Bazalni podtip pokazuje izrazito agresivan tijek te je i morfološki slabo diferencirani tumor, često s pločastom diferencijacijom. Neuroendokrini podtip je također zasebna kategorija i pokazuje karakteristike neuroendokrine diferencijacije. Izdvojeni podtip je i tip bogat stromom i obično dobro odgovara na imunoterapiju (često s visokom ekspresijom PDL-1). Radi lakšeg rutinskog tipiziranja potrebno je razviti surogatne molekularne podtipove temeljene na imunohistokemiji cijelovitih prereza tumorskog tkiva.

MATERIJALI I METODE:

Proveli smo retrospektivno istraživanje na materijalu 92 pacijenta nemetastatskog mišićnoinvazivnog raka mokraćnog mjehura koji je izdvojen iz arhivskog materijala Kliničkog Zavoda za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak KBC-a Sestre milosrdnice. Uzorci transureteralne resekcije i cistektomije pregledani su na HE prerezima te su odabrani reprezentativni materijali s minimalno 30% invazivne vijabilne komponente tumora. Učinjena je imunohistokemijska analiza za čimbenik transkripcije GATA3, citokeratine 5/6 te p16 protein. Iz bolničkog informacijskog sustava prikupili smo demografske podatke te podatke o liječenju i doživljenju.

REZULTATI:

Prosječna dob pacijenata u našoj kohorti je 70 godina, 73% su muškog spola. Konzervativno je liječeno 55% bolesnika, a cistektomiju s kemoterapijom je prošlo 45% pacijenata. Ekspresija GATA3 i citokeratin 5/6 podijelila je tumor u luminalni (GATA3+/CK5/6-) i bazalni (CK5/6+/GATA3-) podtip. Ekspresijom p16 su se luminalni slučajevi dodatno podijelili u luminalni papilarni i luminalni nestabilni podtip, u skladu s konsenzus molekularnom klasifikacijom. Izdvojila se i mala skupina GATA3 i citokeratin 5/6 negativnih pacijenata koji se mogu dalje uklopiti u neuroendokrini podtip ili tip bogat stromom, ovisno o dodatnoj analizi. Navedeni slučajevi (CK5/6- i GATA3-)- pokazali su statistički značajno lošije doživljenje.

ZAKLJUČAK:

Molekularna klasifikacija mišićnoinvazivnog karcinoma mokraćnog mjehura uz pomoć samo 3 rutinska protutijela je obećavajuća i ekonomski pristupačna metoda subklasifikacije raka mokraćnog mjehura. Daljnja istraživanja koja će kombinirati morfološku sliku i imunohistokemijske panele su potrebna zbog daljnjeg razvoja ovog obećavajućeg pristupa klasifikaciji mišićnoinvazivnog raka mokraćnog mjehura.

Ključne riječi: rak mokraćnog mjehura, molekularna klasifikacija, imunohistokemija

NEUTROFILNI VASKULITIS KOD PACIJENTICE SA BIPOLARNOM AFTOZOM - „FORME FRUSTE” BEHÇETOVE BOLESTI?

Andrea Alpeza¹, Katarina Gregorović¹, Darija Alpeza^{2,3}, Zlatka Radičević^{2,3}, Adela Benković^{1,3},
Andrej Kovačević^{2,3}, Ana Marija Masle^{3,4}, Abbas Agaimy⁵, Ksenija Marjanović^{2,3}

¹ Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

² Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

³ Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska

⁴ Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

⁵ Institut za patologiju, Sveučilišna bolnica Erlangen, Erlangen, Njemačka

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Behçetova je bolest kronični multisistemski vaskulitis kojega karakteriziraju oralni i genitalni ulkusi, kožne lezije, zahvaćenost zglobova, respiratornog sustava, očiju te središnjeg živčanog i probavnog sustava. Etiologija bolesti nije dokazana relevantnim studijama, ali se smatra da se simptomi razvijaju zbog izloženosti egzogenim čimbenicima kod genetski predisponiranih osoba (nositelji HLA-B51 lokusa), što dovodi do abnormalne imunološke reakcije. Dijagnoza se primarno postavlja na temelju kliničke slike. Budući da sve varijante aftoznih oralnih i genitalnih ulkusa imaju slične histopatološke karakteristike, biopsije ovih lezija rijetko se izvode. Specifična terapija Behçetove bolesti ne postoji, već je usmjerena na zahvaćeni organski sustav te uključuje kortikosteroide, imunosupresive te antiagregacijsku i antikoagulacijsku terapiju.

Prikazujemo slučaj 69-ogodišnje pacijentice koja je hospitalizirana na Zavodu za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek zbog brojnih ulceracija oralno, genitalno te u nosu, uz bolove u ustima, oticanje mekih česti perioralno i otežano gutanje, koji su se pojavili prije tri mjeseca. Također se žalila na opću slabost, bolove u mišićima, otekline gležnjeva te pojavu vezikula na torzu. Inicijalno pregledana u drugoj bolnici od strane nekoliko specijalista, postavljena joj je dijagnoza kandidijaze usne šupljine i aftoznog gingivostomatitisa, zbog čega je ordiniran aciklovir. Zbog pojave vezikula po tijelu postavljena je sumnja na pemfigus i pemfigoid, što je zatim isključeno dermatološkim pregledom (ELISA, indirektna imunofluorescencija). Zbog otežanog disanja, otorinolaringolog je indirektnom laringoskopijom utvrdio 2 manje ulceracije na epiglotisu, bez edema, uz uredno pokretne glasnice. Pregledom oftalmologa nije ustanovljen uveitis, dok je pathergy test bio negativan. Zbog kliničkih simptoma, opsežnih laboratorijskih nalaza te kliničkih specijalističkih pregleda, postavljena je sumnja na Behçetovu bolest. Tijekom dijagnostike učinjene su tri biopsije. U prvoj biopsiji sluznice usne šupljine histološki je nađeno granulacijsko tkivo sa obilnim miješanim upalnim infiltratom te područjima nekroze. U drugoj biopsiji, uzorku sa vulve, histološki je također nađeno granulacijsko tkivo prožeto upalnim infiltratima. Dogovorom patologa sa kliničarem učinjena je treća biopsija bukalne sluznice. U uzorcima je histološki nađena ulceracija sluznice sa nakupinama fibrina, gustim miješanim upalnim infiltratima sa dosta plazma stanica te neutrofilnim vaskulitisom. U jednom od uzoraka nađena je žlijezda slinovnica sa 3 nakupine u kojima se nalazi više od 50 limfocita. Učinjena je revizija svih biopsijskih uzoraka te se postavljaju radne dijagnoze Sjögrenovog sindroma, Behçetove bolesti i neutrofilnog vaskulitisa. Konzultiran je prof. dr. sc. Abbas Agaimy (Institut za patologiju, Sveučilišna bolnica u Erlangenu, Njemačka) koji je mišljenja da „obzirom na kliničke i histološke nalaze, ovo je slučaj bipolarnog poremećaja aftoze te, obzirom na literaturu, nije sasvim jasno je li bipolarna aftoza samostalna bolest ili predstavlja „forme fruste” Behçetove bolesti”. Učinjenom HLA-B i DR tipizacijom ustanovljeno je da je pacijentica HLA-B51 pozitivna te je postavljena dijagnoza Behçetove bolesti. Primjenom kortikosteroidne terapije dolazi do poboljšanja općeg stanja te potpune regresije oralnih ulceracija, uz povremenu pokoj genitalnu ulceraciju.

Unatoč značajnom napretku u istraživanjima, dijagnoza Behçetove bolesti i dalje se većim dijelom zasniva na kliničkoj slici. Posljednjih su godina metode imunofluorescencije te histopatološka procjena mukokutanih lezija Behçetove bolesti postale fokus mnogih istraživačkih skupina. Potrebna su daljnja

istraživanja imunopatogeneze ove bolesti s ciljem utvrđivanja preciznih histoloških kriterija radi povećanja diferencijalno-dijagnostičke vrijednosti mukokutanih lezija te izbora optimalnog liječenja.

Ključne riječi: Behçetova bolest, ulceracija, vaskulitis, biopsija

SEGMENTALNI NEDOSTATAK MUSKULATURE TANKOG CRIJEVA – PRIKAZ SLUČAJA

Matea Pintar¹, Andro Gliha², Marko Mesić², Monika Ulamec^{3,4}, Božo Krušlin^{3,4}

Odjel za patologiju i citologiju, Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“, Sisak¹, Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb², Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb³, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu⁴

Tip sažetka: poster

Segmentalni nedostatak muskulature crijeva rijetko je stanje nepoznate etiologije karakterizirano stanjenom ili kompletno odsutnom muskularis proprijom, uz očuvanu mukozu, submukozu i adventiciju. Najčešće se javlja u novorođenčadi u prva dva tjedna života sa simptomima perforacije, opstrukcije ili intususcepcije crijeva.

Prikazujemo slučaj muškog dojenčeta, trenutno u genetskoj obradi, s nalazima koji bi se uklapali u dijagnozu segmentalnog nedostatka muskulature crijeva. Dijete je drugorođeno, iz uredno vođene trudnoće, zdravih roditelja i zdrave starije sestre. Na ultrazvuku u 21+6 tjedana gestacije uočen je rascjep nepca i sindrom jedne umbilikalne arterije. Majka je hospitalizirana zbog prijetjećeg prijevremenog porođaja i deset dana kasnije, u 37+7 tjednu trudnoće, rodila je dijete hitnim carskim rezom zbog prijetće intrauterine asfiksije i mekonijske plodove vode. Po porodu je dijete bilo vitalno i spontano disalo, težine 2830 grama, urednog Apgar zbroja s vidljivim rascjepom usne, mekog i tvrdog nepca. Dijete je premješteno u JIL radi daljnje obrade i liječenja, a pri prijemu postalo tahidispnoično i stavljeno je na suplementaciju kisikom. Trećeg dana života dijete je razvilo distenziju abdomena s ocrtavanjem palpabilnih crijevnih vijuga na abdomenu, te se planirao kirurški zahvat. Preoperativno su učinjene irigografija i pasaža koje su prikazale mikrokolon i distendirane vijuge tankog crijeva bez propagacije kontrasta u debelo crijevo. Na sredini tankog crijeva, oko 60 cm od ileocekalne valvule, našla se opstrukcija tankog crijeva, učinila enterotomija i evakuacija gustog ljepljivog mekonija, mjesto enterotomije izvelo kao bitubularna enterostoma, a isječak tankog crijeva poslao na PHD analizu. Na patohistološku analizu je zaprimljen segment tankog crijeva duljine oko 1 cm gdje su se na pregledanim rezovima našla područja stanjenog, hipoplastičnog mišićnog sloja koji žarišno nedostaje. Nakon mjesec dana učinila se relaparotomija i uzeti su biopsati pune debljine stijenke tankog i debelog crijeva koji su rutinski analizirani na HE rezovima i imunohistokemijskim bojanjima (s-100, calretinin) te se isključila dijagnoza Hirschprungove bolesti. Postoperativno se boravak respiratorno komplicirao zbog laringotraheomalacije i razvoja „gastric outlet“ sindroma uz povraćanje želučanog sadržaja bez primjesa žuči. Gastroskopijom se prikazala stenoza pilorusa, a ultrazvukom i kirurškim zahvatom isključila hipertrofična stenoza pilorusa, odnosno vanjski razlog opstrukcije pilorusa. Nakon privremenog rješenja postavljanja jejunalne sonde, učinila se laterolateralna gastrojejunalna anastomoza, formirala gastrostoma, a resecirana stoma od prve operacije poslala na PHD analizu.

Osim resecirane stome koja je bila uredne građe, na analizu je primljen i crvuljak gdje se na jednom od serijskih prereza nalazi područje stanjenog mišićnog sloja. S obzirom na pridružene malformacije, provodi se genetska analiza, koja još nije završena, ali se dijete trenutno ne svrstava u niti u jedan poznati opisan sindrom ili sekvelu.

Ključne riječi: intestinalna opstrukcija, muskularis propria, novorođenče, segmentalni nedostatak muskulature crijeva

TALL CELL BREAST CARCINOMA WITH REVERSED POLARITY – A CASE REPORT

Sara Hrg¹, Ivana Fumiš¹, Marija Milković Periša^{1,2}

¹ Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

² Department of Pathology, University of Zagreb, School of Medicine

Abstract type: Poster

Abstract:

Tall cell carcinoma with reversed polarity (TCCRP) is a rare subtype of invasive breast carcinoma, that primarily affects postmenopausal women. This carcinoma is characterized by tall columnar cells that have abundant eosinophilic cytoplasm and bland, round to ovoid, apically located nuclei, creating an impression of reverse nuclear polarity. Neoplastic cells are arranged in solid nests, some with central thin fibrovascular cores, thus imparting a solid papillary pattern. The majority of TCCRPs have a triple-negative phenotype, but sometimes they may show weak or focal hormone receptor (ER and PR) expression. These tumours frequently harbour IDH2 p.Arg172 hotspot mutations.

Macroscopically, it is a well-circumscribed, firm, white-gray mass with a median size of 1.5 cm. Diagnosis is based on characteristic histological and immunohistochemical features and the exclusion of metastatic disease (i.e. tall cell variant of papillary thyroid carcinoma). Surgical excision is the standard treatment. There is a lack of evidence for sentinel lymph node procedure, radiation or systemic therapy. Prognosis is favourable and the clinical course is indolent in most cases.

It was first described in 2003 and by 2021 only 78 cases in 20 published studies had been reported. This subtype has been recognized as a separate entity in the 5th edition of the World Health Organization Blue Book Classification of breast tumors.

In this case presentation, we describe a case of a 79-year-old woman who presented with a lump in the breast. Mammography showed a retromamillary tumour measuring 2,1 x 1,6 cm. There was no axillary lymphadenopathy and no signs of disease dissemination. Core needle biopsy revealed a nuclear grade II invasive breast carcinoma, composed of nodules of neoplastic cells arranged in nests, cribriform formations and papillary formations, surrounded by hyalinized fibrous stroma. Immunohistochemical analysis displayed the absence of myoepithelial cells around tumour nests (negative p63 staining) and partial expression of CK5/6 in tumour cells, whereas estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) were negative. Proliferation index Ki-67 was less than 5%. The patient declined surgery despite being recommended mastectomy and sentinel lymph node biopsy.

It is essential to recognize TCCRP due to its indolent clinical behaviour and overall good prognosis.

Keywords: tall cell carcinoma with reversed polarity, breast cancer, pathology, poster

A COLLISION TUMOR OF THE COLON WITH MULTIPLE LINES OF DIFFERENTIATION

Sara Hrg¹, Ivana Ilić¹, Zlatko Marušić^{1,2}

¹Clinical Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

²Department of Pathology, Medical School, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Abstract type: Slide seminar

Abstract:

A 74-year-old patient who was given the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in 2022 presented with abdominal pain in the emergency room. CT scan showed thickening of the ascending colon. An expansile mass was found on colonoscopy in the distal part of the ascending colon. Biopsy revealed adenocarcinoma and right hemicolectomy was performed.

Surgery list stated a withheld perforation of the cecum with tumor mass in the ascendant colon and enlarged lymph nodes in the mesenterium.

Histology of the tumor showed a collision of B-SLL/CLL, in the form of small atypical lymphocytes, infiltrating from the serosal side of the bowel wall and adenocarcinoma originating from the mucosal side, composed of irregular glandular formations lined by atypical epithelial cells. In the very area of collision there was an additional third component composed of solid areas of rhabdoid pleomorphic atypical cells.

On immunohistochemistry, the rhabdoid component was positive for cytokeratin AE1/AE3, weakly positive for SATB2, and negative for CK7, CK20, S100 and desmin. Loss of SMARCB1/INI1 expression was noted within the rhabdoid component, while SMARCB1/INI-1 expression was retained in the other two components. SMARCA4 was retained, and so were the mismatch repair proteins. Plasmablastic or B-large-cell dedifferentiation was also excluded using EBER. B-SLL/CLL component was on immunohistochemistry positive for CD3, CD5, CD23 and BSAP and weakly positive for CD20 because the patient was previously under ibrutinib treatment.

The patient is currently undergoing chemotherapy, with progressive disease, as newly formed liver metastases were found on latest radiologic imaging.

In conclusion, we report a collision tumor consisting of B-SLL/CLL and colonic adenocarcinoma, with an undifferentiated SMARCB1/INI-1 deficient component, discuss the differential diagnosis and the literature.

Keywords: colon adenocarcinoma, B-SLL/CLL, INI-1, slide seminar.

RATE OF HER2-LOW POSITIVE BREAST CANCER IN UNIVERSITY HOSPITAL SPLIT IN A FIVE-YEAR PERIOD (2017-2021)

Martina Luetić¹, Snježana Tomić^{1,2}

1 Department of pathology, forensic medicine and cytology, University Hospital Split, Split, Croatia

2 School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

Abstract type: Poster

AIM: The main objectives of the study were to determine the rate of HER2-low tumours (1+ and 2+/ISH not-amplified) in luminal HER2-negative and triple negative breast cancers (TNBC) which were newly diagnosed in University Hospital Split during a five year period, analyse the difference in immunohistochemical (IHC) and in situ hybridisation (ISH) scoring during those years and compare the obtained results with literature data.

METHODS: We analysed the data from breast pathology database of 1387 patients from University Hospital Split in a five-year period from January 2017 to December 2021. We collected the data of HER2 status and divided them in three groups: negative (IHC score 0), low (IHC score 1+ and 2+/ISH not-amplified) and positive (IHC score 3+ and 2+/ISH amplified). We also correlated HER2 status data with immunophenotype of tumours (triple negative and luminal). Finally, we compared our results with similar studies from different countries.

RESULTS: In 2017, 2018 and 2019 tumours with negative HER2 expression accounted for about half of all breast cancers. The other half were HER2-positive and HER2-low tumours. In 2020 and 2021 the number of HER2-negative tumours decreased significantly (36.73% and 32.18%) due to an increase in the number of tumours in HER2-low group. We found the highest percentage of HER2-low tumours in 2021 (53.29%). Incidence of HER2-positive breast cancers was stable through the years (from 11% to 16%). Average percentage of HER2-low tumours was 40.73%

In every analysed year the percentage of HER2-negative tumours (score 0) was the highest in TNBC group but the number of these tumours decreased in the group of TNBC from 87.5% in 2018 to 58.82% in 2021. HER2-low tumours were more frequently found in hormone receptor (HR) positive group (luminal A and luminal B) compared to TNBC in each of the analysed years (50.43% vs. 25.56% in a total 5-year period). Interestingly, when comparing 2020 and 2021 there was a 2.5 times increase in percentage of HER2-low tumours in TNBC group (16% vs. 41.18%).

CONCLUSION:

HER2-low tumours are now in a great focus because they have become a target for novel therapies. The results of clinical trial DESTINY-Breast04 demonstrated that patients with HER2-low breast cancer can benefit from a treatment with antibody-drug conjugate (ADC) trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), which is currently approved as a second-line therapy in patients with metastatic HER2-low breast cancer.

Data on HER2-low prevalence is limited. In comparison with the result from the literature where the percentage of HER2-low tumours varied between 45% and 55%, our results showed lower percentage of HER2-low tumours (40.73%). This can be explained by the fact that in this period it was irrelevant to differentiate HER2 score 0 from 1+, because all HER2-directed therapy had effect only in patients with HER2 score 3+ or 2+/ISH amplified tumours. In addition, we found a higher incidence of HER2-low tumours in HR-positive group than in the group of TNBC (50.43% vs. 25.56%) which is comparable with the results demonstrated in other studies.

Although current data do not support HER2-low as a distinct prognostic or molecular entity, with introduction of new ADC in treatment of patients with HER2-low tumours differentiation between score 0 and 1+ became extremely important. ASCO-CAP guidelines update recommends examining HER2 IHC at high power (40X) when discriminating 0 from 1+ staining, considering second pathologic review when results are close to the 0 versus 1+ interpretative threshold and using controls with a range of protein expression (including 1+) to help ensure the assay has an appropriate limit of detection.

Keywords: breast cancer, HER2-low, trastuzumab-deruxtecan

PULMONARY CYSTIC/CAVERNOUS LYMPHANGIOMA

Ivana Čović¹, Snježana Tomić^{1,2}

1 Department of pathology, forensic medicine and cytology, University Hospital Split, Split, Croatia

2 School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

Abstract type: Poster

We present a case of a 61-year-old woman, examined in an outside facility due to pain in her right shoulder. X-ray was performed and an accidental finding revealed an opacity of the right lung, which was described as probably a large bulla. The patient was admitted to University Hospital Split.

Physical examination and laboratory findings found no abnormality. She only mentioned that in the last two months, could not catch her breath after some long-lasting physical activities.

CT was performed and large septate cystic lesion measuring 15,6 :7,7 cm (extending from the apex to the base of the lung), which was interpreted as large, septate bulla was found.

After that VATS (video-assisted thoracic surgery) was performed and the lesion and part of the right lower lobe measuring 2:3 cm was resected. Lesion arise from lower right lung lobe nearby the pulmonary arteria.

Septate cyst measuring 14:8 cm, was admitted for histological examination. The cyst was surgically opened. The outside and inside surfaces of the cyst were smooth. Microscopic examination showed many lymphatic spaces (most of which were dilated) lined by endothelial cells with a few lymphocytic aggregates. Some lumina were empty and some contained proteinaceous fluid. Immunohistochemically, endothelial cells were CD 31, CD 34, and D2-40 positive and CK 5/6 negative.

Lymphangiomas of the thoracic cavity and lung are rare. The age range is wide, but lymphangiomas are usually seen in children and young adults, mainly at birth or during early life, with a slight male predominance. Some are associated with Turner syndrome or other malformative syndromes.

Different clinical presentations in adults and children have been described. In infants and neonates, lymphangiomas can present with pneumothorax and/or respiratory distress, and in adulthood most are found incidentally as is the case of our patients. Lymphangiomas probably occur as a result of abnormal lymphatic system development due to mutations in PIK3CA and other genes involving endothelial growth factor receptor pathways. Preoperative diagnosis is difficult and most of them are diagnosed postoperatively. Differential diagnoses include haemangioma and various subtypes of hemangioendothelioma. D2-40 expression in the endothelial cells is helpful to support a lymphatic phenotype. The lymphocyte aggregates commonly seen in lymphangioma are also unusual in other vascular lesions. The standard treatment has been surgical excision but sometimes involvement of adjacent vital structures makes total excision virtually impossible, especially in the case of mediastinal lymphangiomas.

Keywords: cystic/cavernous haemangioma, lung, adults

ULOGA ELEKTRONSKE MIKROSKOPIJE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOSTICI GLOMERULOPATIJA POVEZANIH S NEFROTSKIM SINDROMOM

Gordana Đorđević^{1,2}, Tino Fadljević², Matija Horaček³, Danica Galešić Ljubanović^{3,4}

¹Zavod za patologiju Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

³Zavod za patologiju Medicinski fakultet Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinički zavod za patologiju i citologiju KB Dubrava Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Tip sažetka: Poster (prikaz slučaja)

Sažetak:

Nefrotski sindrom može biti klinička prezentacija sekundarnih glomerulopatija (40%), fokalne segmentalne glomeruloskleroze (21%), membranskog glomerulonefritisa (18%), bolesti minimalnih promjena (6%), membranoproliferativnog glomerulonefritisa (3%) te ostalih primarnih glomerulopatija (12%). U diferencijalnoj dijagnostici rutinska uporaba elektronske mikroskopije (EM) kao komplementarne metode je ili neizostavna ili potvrđuje nalaz svjetlosne i imunofluorescentne mikroskopije.

Prikaz slučaja: 64-godišnja pacijentica s novonastalim nefrotskim sindromom koja dugotrajno boluje od hipotireoze i KOBP-a, samostalno dolazi na hitni bolnički prijem zbog edema nogu i otežanog disanja. Laboratorijskim nalazima utvrđena je hipoalbuminemija, visoka proteinurija, hiperlipidemija, povišeni tumorski markeri (CEA i CA 19-9) te komplement C4. Rezultati daljnje obrade koja je uključivala UTZ bubrega, mikrobiološki nalaz urina, antinuklearna antitijela i serološke pretrage (EBV, CMV, TOXO, AST-O, HIV, HCV, HBV, Parvo B19 i Mycoplasma pneumoniae) su, osim SARS-CoV-2 pozitivnog serološkog nalaza i blage hematurije u citologiji urina, bili bez osobitosti. MSCT-om toraksa, abdomena i zdjelice prikazani su: lijevostrani pleuralni izljev, emfizem, i neokarakterizirani mirkonodusi pluća, ciste jetre te ciste oba bubrega. Postavljena je indikacija za biopsiju bubrega čiji nalaz je na razini svjetlosne mikroskopije bio u prilog rane membranske glomerulopatije s diferencijalnom dijagnozom bolesti minimalnih promjena. Imunofluoresca s oskudnom pseudolinearnom pozitivnom reakcijom na glomerularnoj bazalnoj membrani za IgG i C3 upućivala je na membransku nefropatiju što je u elektronskoj mikroskopiji potvrđeno nalazom brojnih subepitelnih imunih depozita bez okolne reakcije bazalne membrane uz gubitak nožica podocita iznad depozita.

Zaključak: Rutinska elektronska mikroskopija (EM) je važna komponenta dijagnostičke procjene medicinskih biopsija bubrega u diferencijalnoj dijagnozi nefrotskog sindroma. Naš slučaj potvrđuje potrebu za uključivanjem EM kao bitne komponente u postavljanju točne dijagnoze u rasponu od relativno čestih glomerularnih lezija do rijetkih bolesti.

Ključne riječi: nefrotski sindrom, membranska nefropatija, elektronska mikroskopija

HYALINIZING TRABECULAR TUMOR - A CASE REPORT

Čedna Tomasović- Lončarić^{1,2} M.D. PhD., Iva Markota¹ M.D., Martina Fadljević¹ M.D., Anja Stadnik¹ M.D., Lucija Matoškin¹ M.D., Danko Muller^{1,3} M.D. PhD, Iva Škifić¹ M.D., Zorana Lipšanski¹ Mol. Biol., Kristina Štingl¹ MLT

¹ Department of Pathology and Cytology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

² Catholic University of Croatia, School of Medicine, Zagreb, Croatia

³ University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Abstract type : Poster

Abstract:

Hyalinizing trabecular tumor (HTT) is a rare thyroid tumor with low to minimal malignant potential. HTT is an exceedingly rare thyroid neoplasm, accounting for only a small fraction of thyroid tumors. It predominantly affects women in their fourth to sixth decades of life. It is often misinterpreted as other thyroid tumors, including papillary thyroid carcinoma (PTC) and medullary thyroid carcinoma (MTC). Unlike some other thyroid tumors, there is no known association with radiation exposure or specific genetic mutations. It is thought to arise from follicular cells of the thyroid gland, but the precise triggers for its development are still under investigation.

A 31-year-old female patient with an enlarged thyroid gland was admitted to endocrinology department. Patient had a medical history of Graves' disease and thyroid orbitopathy. Ultrasound examination revealed one hypoechoic lesion and one cystic lesion in the left thyroid lobe. A thyroid follicular nodular disease was diagnosed on a fine needle aspiration biopsy. Following total thyroidectomy, histopathological examination of the resected specimen revealed a hyalinizing trabecular tumor (HTT). The tumor displayed characteristic trabecular growth pattern with large, elongated cells with voluminous eosinophilic cytoplasm, oval and elongated nuclei, nuclear grooves, intranuclear inclusions and yellow perinuclear inclusions (yellow bodies) with surrounding clear halo. Hyaline material and stromal calcifications are frequent.

In addition to morphology, histochemistry and immunohistochemistry can be used to distinguish HTT from other thyroid cancers such as papillary thyroid carcinoma (PTC) and medullary thyroid carcinoma. HTT can be differentiated from papillary thyroid carcinoma (PTC) based on the fact that HTT tumor cells have positive membrane reactivity with Ki67 only if MIB1 clone is used. Additionally, to distinguish PTC and HTC, BRAF mutation was tested. The prognosis of HTT is generally favorable, though a few instances may be followed by morphological malignant features or metastases.

Keywords: Hyalinizing trabecular tumor, thyroid, MIB 1

SIGNIFICANCE OF CYTOLOGICAL SMEARS AS A SAMPLE FOR THE ANALYSIS OF PIK3CA MUTATIONS

Snježana Ramić¹, Melita Perić Balja¹, Iva Bobuš Kelčec², Marija Škerlj², Vesna Ramljak²

¹Oncological Pathology Unit, Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, *Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia*

²Clinical Cytology Unit, Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, *Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia*

Abstract type: Poster

Abstract:

Aim: From 2021, therapy with PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase) inhibitors has been approved in the Republic of Croatia for patients with HR-positive and HER2-negative advanced breast cancer (BC) who were previously treated with aromatase inhibitors. PIK3-kinase activates various cellular processes (cell growth, differentiation, proliferation, survival), and activating somatic mutations in its catalytic subunit p110 α (PIK3CA) are involved in oncogenesis and cancer growth. Given that progression of BC can occur many years after the primary disease, the problem of the availability of a recent sample arises. Bone metastases are common in disease progression, but often inadequate material for molecular diagnostics due to the way the bone is processed (decalcification process). Of course, there is also the problem of inadequately archived formalin-fixed paraffin blocks (FFPE), where too much DNA degradation can occur. If the primary cancer sample is negative, there is a possibility of analysis of PIK3CA mutations from a cytological smear or on cell-free DNA extracted from the patient's plasma. When analyzing cell-free DNA, we do not know the proportion of tumor DNA, so we cannot confirm a negative result with certainty while with cytological smears, we can count tumor cells.

Method: To analyze the adequacy of the cytological smear, we selected 18 appropriate cytological smears from patients whose PIK3CA status was already analyzed on FFPE BC samples (15 were positive and 3 negative). By examining cytological smears stained with MGG, the cytologist marked the areas with tumor cells, which were then scraped from the slide. DNA was extracted from scraped tumor cells and PIK3CA mutation analysis was performed according to the same protocol as for FFPE samples using the real-time PCR Cobas® PIK3CA mutation kit (Roche). The obtained results were compared with Fisher's exact test and the online calculator <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa2/> was used to assess the concordance of positive findings. **Results:** In total, the previously known PIK3CA status was confirmed in 14 (77.8%) cases. However, out of the 15 proven positive cases, analysis of cytological smears confirmed the presence of the already known PIK3CA mutation in 11 (73.3%) cases ($P=0.264$). The kappa of agreement of the positive result is 0.5, which represents moderate agreement. In three cases, the already detected PIK3CA mutation was not confirmed, while in one case an invalid result was obtained, due to a small number of tumor cells. In all three PIK3CA negative FFPE cases, the negative status was confirmed on smears (3/3). The number of tumor cells on cytological smears ranged from 100-4000. We did not confirm the already known status more often in those who had less than 200 cells. With such scarce materials, it is crucial to scrape only the tumor cells.

Conclusion: According to our results, the cytological smear can serve as a sample for PIK3CA mutation analysis in the case of a negative or invalid result on old paraffin samples. Its advantage compared to cell-free DNA is the known proportion of tumor cells, which makes us more certain of a negative result.

Keywords: breast cancer, cytological smears, PIK3CA mutations

SMALL CELL CARCINOMA OF THE OVARY, HYPERCALCAEMIC TYPE

Ana Mayer¹, Snježana Tomić^{1,2}

1 Department of pathology, forensic medicine and cytology, University hospital Split, Split, Croatia

2 School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

Abstract type: Slide seminar

31-year-old female patient presented with pelvic pain, abdominal swelling and general weakness. Ultrasound and pelvic CT showed bilateral ovarian tumors and ascites. Laboratory results showed elevated serum calcium levels and CA 125. Anamnesis showed that her sister died with same diagnosis, aged 32.

Intraoperative analysis showed bilateral, solid, fleshy large ovarian tumours sized 28 and 20 cm, with areas of haemorrhage, necrosis and cystic degeneration.

Histology showed diffuse tumour growth, with minimal intervening stroma and scattered follicle-like spaces with eosinophilic secretion. Tumour cells had monomorphic, small, round to ovoid nuclei with clotted chromatin, small nucleoli, scant cytoplasm and brisk mitotic activity. Immunohistochemically, tumour cells were WT1, EMA, CK8/18, NSE and vimentin positive and synaptophysin focally positive. p53 immunohistochemistry revealed mutated immunophenotype. Inhibin, calretinin, CD10, OCT4, PLAP, C-kit, TTF-1 and melan A stains were negative. Using FoundationOne test, genomic alterations were identified – SMARCA4 E650 loss exons 9-13.

Patient received four cycle of platinum-based chemotherapy and died ten months after diagnosis.

Small cell carcinoma of the ovary is a rare, accounting for <1% of ovarian tumours. This tumour occurs almost exclusively in women in reproductive age and children (median patient age: 25 year's). Familiar cases occur at an earlier age. Somatic or germline mutations on SMARCA4 are detected in almost all tumours. SMARCA4 is a gene involved in chromatin remodelling. The mutation leads to loss of function and it is highly specific and sensitive for making the final small cell ovarian carcinoma diagnosis.

Differential diagnosis include: juvenile granulosa cell tumour, undifferentiated carcinoma, poorly differentiated Sertoli-Leydig cell tumour, metastatic melanoma and lymphoma. Just like our patient, one third of patients have a germline mutation, even those without a positive family history (35%). Every patient with this diagnosis needs to be referred to a genetic counselling centre. Prognosis is poor despite combined surgery and chemotherapy. Stage is the most important prognostic factor, with less than 30% of patients with stage IA being alive without disease after surgery. In the future development of novel therapies including immunotherapy and therapies targeting the driver mutation is possible. International prospective multicentre protocols with collection of data are urgently needed to be considered for both first-line and relapsed disease in this particularly rare condition.

Keywords: small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type, SMARCA4 mutation – **prikaz slučaja**

SPINDLE CELL TUMOUR OF THE GI TRACT- THINKING OUTSIDE THE BOX

Robert Terlević¹, Slavko Gašparov^{2,3*}, Snježana Dotlić^{3,4}

¹Odjel za patologiju i citologiju, OB Pula

²Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Merkur, Zagreb

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb

Abstract type: Slide seminar

A 26-year-old man presented to the emergency department with epigastric pain, vomiting and significant weight loss. Imaging showed a stomach mass measuring 38x27 mm. The mass was intramural, oval and hypervascular, with a pushing border toward the epithelial lining. Gastric endoscopy showed a broad-based intraluminal mass covered with intact mucosa. Gastric biopsy was not diagnostic. Gastrointestinal stromal tumor was suspected, and a partial stomach resection was performed. Histology showed a mural based, spindle cell tumour composed of cellular fascicles of elongated spindle cells, with minimally atypical vesicular nuclei and bright eosinophilic cytoplasm. There was no necrosis, and a very low mitotic rate was observed. Immunohistochemistry showed diffuse positivity of broad spectrum cytokeratins and focal desmin and caldesmon positivity. SMA, CD117, DOG1, CD34, CD31, CD23, MyoD1, Myogenin, S100, CK7, CK20 and ALK were negative.

The case was diagnosed as smooth muscle tumour of unknown malignant potential.

Because of the relative rarity of gastrointestinal smooth muscle tumours, established prognostic criteria are lacking. According to a recent large metanalysis, aggressive behaviour requiring close follow-up is associated with non-esophageal gastrointestinal smooth muscle - neoplasms measuring >10 cm and/or showing ≥ 3 mitoses/5 mm².

Keywords: slide seminar, spindle cell gastric tumour, immunohistochemistry

KARCINOM MERKELOVIH STANICA U BOLESNICE S FOLIKULARNIM LIMFOMOM

Marta Popović Dolić¹, Franka Butković¹, Lucija Kralj¹, Lovro Marinović¹, Biljana Jelić Puškarić^{1,2}

¹ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

² Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog sveučilišta, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Karcinom Merkelovih stanica (MCC) je rijedak i vrlo agresivan neuroendokrini rak kože koji se najčešće javlja u starijih osoba. Čimbenici rizika povezani s MCC-om su izloženost ultraljubičastom zračenju, imunokompromitiranost, infekcija polioima virusom Merkelovih stanica i prisutnost drugih malignih bolesti, uključujući limfome.

Prikazujemo slučaj 88-godišnje bolesnice koja je hospitalizirana u našoj ustanovi radi dijagnostičke obrade brzorastuće bezbolne kožne tvorbe u području čela primjećene mjesec dana prije hospitalizacije. U trenutku obrade tvorba je bila iznad razine kože, promjera 3 cm u bazi, crvenkaste boje i prekrivena krustama. Bolesnica je pri prijemu bila dobrog općeg stanja te je, izuzev kožne tvorbe na čelu, bila urednog fizičkog statusa, a učinjeni laboratorijski nalazi bili su unutar referentnih vrijednosti.

13 godina ranije bolesnici je dijagnosticiran folikularni limfom (FL) koji se inicijalno prezentirao kao limfadenopatija, histološki gradus II, klinički stadij IIIA. U tijeku bolesti se u više navrata pratio relaps FL u obliku zahvaćenih limfnih čvorova i kožnih infiltracija u području glave i vrata. U dva navrata provedeno je liječenje kemoimunoterapijom, oba puta uz dobar klinički odgovor.

S obzirom na anamnestičke podatke, pojava kožne promjene na čelu je prvenstveno ukazivala na relaps FL-a, stoga je obrada započeta s pitanjem progresije osnovne bolesti. Ultrazvučnim pregledom limfnih čvorova po regijama nije nađena značajna limfadenopatija. Citološka analiza punktata koštane srži također nije pokazala znakove infiltracije osnovnom bolešću. Učinjena je kompjuterizirana tomografija (MSCT) kostiju glave kojom je prikazana supkutana ekspanzivna tvorba dimenzija 25 x 20 x 23 mm, bez sigurnih znakova infiltracije podležee kosti. Citološkom punkcijom tvorbe dobiveni su hipercelularni uzorci u kojima su se nalazile brojne manje nakupine i pojedinačne atipične stanice jednoličnih okruglih jezgara, nježne strukture kromatina, vrlo oskudne citoplazme i mjestimično vidljivih nuklearnih utiskivanja. Imunocitokemijska analiza pokazala je da su stanice negativne na LCA, CD20, CK7 i TTF-1, a pozitivne na CK20, CD56 i sinaptofizin temeljem čega je bolesnici dijagnosticiran MCC. Dijagnoza je potvrđena patohistološkom analizom bioptata opisane kožne promjene. Dodatna dijagnostička obrada nije dovršena zbog smrti bolesnice uslijed teške uroinfekcije i urosepse.

Iako je incidencija MCC-a niska u općoj populaciji, važno je uzeti u obzir mogućnost njegove učestalije pojave u osoba koje boluju od drugih malignih bolesti. Posebnu pažnju treba obratiti na mogućnost pojave MCC-a u bolesnika s dijagnosticiranim limfomom, s obzirom na to da određeni limfomi i MCC imaju slične morfološke i dijelom imunofenotipske značajke što može otežati pravovremenu dijagnozu.

Glavne riječi: folikularni limfom, karcinom Merkelovih stanica

Sažetak prikazan na 44th European Congress of Cytology, Budimpešta, 2023.

VELIKI KORANGIOM POSTELJICE POVEZAN S POLIHIDRAMNIJEM

Nikolina Kurtović¹, Andrej Kovačević^{1,2}, Andrea Alpeza³, Katarina Gregorović³, Andrea Šumanović⁴, Luka Klobučarić¹, Irena Zagorac^{1,2,5}, Zvezdana Fuštin⁶, Ksenija Marjanović^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

²Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek

³Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

⁴Odjel za patologiju i citologiju, Opća županijska bolnica Vinkovci

⁵Sveučilište J. J. Strossmayera, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Osijek

⁶Specijalistička ginekološka ambulanta Fuštin, Osijek

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Korangiomi posteljice su benigni tumori koji se javljaju u oko 0,5 % do 1 % svih trudnoća. Smatraju se hamartomima koji nastaju od krvnih žila korionske ploče i resica te tvore vaskularnu masu koja se najčešće nalazi periferno uz korionsku ploču. Većinom se prezentiraju kao male tvorbe, koje uglavnom ne izazivaju komplikacije, a veliki korangiomi (≥ 5 cm) su iznimno rijetki, s učestalošću javljanja u rasponu od 1:9000 do 1:50000.

Prikazujemo slučaj 37-godišnje pacijentice koja je upućena na hospitalizaciju u KBC-u Osijek od strane primarnog ginekologa zbog polihidramnija. Pri prijemu, pacijentica navodi kako se radi o uredno praćenju trudnoći u kojoj je primala Heferol zbog anemije, a prethodne dvije trudnoće su iznešene bez komplikacija. Ultrazvučno se postavi sumnja na korangiom nakon čega pacijentica odbija interventno te se odlučuje za medikamentozno liječenje, uz upoznavanje s mogućim komplikacijama. Nakon progresije lokalnog opstetričkog nalaza, trudnica se uputi u rađaonicu u 33. tjednu trudnoće, gdje se porodi živo muško nedonošče koje razvija respiratorni distres, uslijed nedonešenosti i rane perinatalne sepse. Posteljica se porodi cjelovita, a u području uz mjesto insercije pupkovine se uočava ovalna tumorska tvorba veličine 7,5 x 7 x 6 cm. Makroskopski, tvorba je žućkasto – ružičaste boje na presjeku, mesnatog izgleda. Opisani tumor je histološki građen od umnoženih, gusto zbijenih, sitnih krvnih žila, koje su obložene nabubrelim endotelnim stanicama, imunohistokemijski pozitivnim na CD31. Između umnoženih krvnih žila se nalazi oskudna vezivna stroma. Nisu nađene atipije niti mitoze. U okolnom posteljičnom tkivu nisu nađene značajnije patohistološke promjene.

Veliki korangiomi dovode do različitih komplikacija u trudnoći te su uzrok visokog perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Budući da je kronična placentarna insuficijencija jedan od najčešćih uzroka zaostajanja u razvoju fetusa, važno je pravovremeno djelovati kako bi se spriječili štetni utjecaji na majku i fetus. Diferencijalno dijagnostički, potrebno je isključiti korangiozu i korangiomatozu, korangiokarcinom, druge posteljične neoplazme (inflamatorni miofibroblastični tumor, lejomiom) te posteljične infarke i interviloznu trombozu. Redovito ultrazvučno praćenje pomaže u pravovremenoj dijagnozi i intervenciji kako bi se spriječile komplikacije, a potrebne su daljnje kliničke studije koje bi pomogle u kreiranju formalnih kriterija odabira između konzervativnog i interventnog liječenja.

Ključne riječi: korangiom, posteljica, komplikacije trudnoće.

SUSPECTED CONGENITAL IMMUNODEFICIENCY IN A PATIENT WITH CHRONIC GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AND HYPOGAMMAGLOBULINEMIA: HORSE OR ZEBRA

Martina Vuletić¹, Nenad Kunac¹ and Katarina Vilovic¹

¹University Hospital Center Split, Split, Croatia

Abstract type: Oral presentation

Abstract:

We present a case of 53-year-old female patient who was hospitalized due to symptomatic anemia, chronic diarrhea and electrolyte imbalance. She had no significant past medical history until the preceding year, when he was hospitalized 3-4 times with a diagnosis of pneumonia caused by Covid infection and gastrointestinal infections. Results of extensive clinical examinations were made and they excluded malignancy. Histologically, in gastric and colon biopsy, chronic active and atrophic changes were found and CD3 immunohistochemical staining didn't detect any of intraepithelial lymphocytosis. Laboratory evaluation showed decreased quantitative of immunoglobulins IgG, IgA and IgM and CVID was suspected by hematologist. New byopsies of ascending, transversal, descending and rectosigmoid colon were made. These biopsies showed colon mucosa with mild cronic active inflammation characterized by limfocytes, eosinophils and a prominent neutrophil infiltrate in the lamina propria as well as intraepithelial neutrophils. Immunohistochemical stain for CD138 (plasma cell marker) showed that the lamina propria is entirely devoid of plasma cells. One of the essential issues with regard to CVID B cells is that they do not become fully activated, proliferate normally, nor terminally differentiate into plasma cells. Patient was treated with IVIG which decrease pulmonary infections and hospitalizations but tend to remain gastrointestinal symptoms. Common variable immune deficiency disease is a rare heterogeneous primary immune deficiency disorder, characterized by a loss of B cell function. It causes reduction of immunoglobulin levels and specific antibodies production and enhancement of recurrent and chronic infections risk. The diagnosis of CVID is commonly delayed and the underlying cause of the disorder is not understood. Due to the plurality of clinical manifestations and different ages of occurance, diagnosis of CVID is difficult and postpone in relation to primary symptoms. CVID histology in the colon has similarities with inflammatory bowel disease-like pattern, microscopic colitis pattern, granulomatous inflammation, infections and graft versus host disease. Good collaboration between pathologists and clinicians would help for rapid, cost-effective, time-saving diagnosis. Prompt treatment would improve the patient quality of life and would involve them in cancer screenings with significantly extend of their life span.

Keywords: primary immune disease, immunohistochemistry, antibody deficiency, CVID.

INTRADUCTAL CARCINOMA OF THE PROSTATE (IDC-P) - CARCINOMA IN SITU OR RETROGRADE SPREAD OF HIGH-GRADE INVASIVE CARCINOMA?

Katarina Vilović^{1,2}, Mario Duvnjak²

¹ School of Medicine, University of Split

² University Hospital Centre Split

Abstract type/Tip sažetka: Oral presentation / Usmena prezentacija

Abstract/Sažetak:

Case details. In October 2021, a 70-year-old male patient was referred to our institution with prostatic hyperplasia, nocturia and PSA 6,29 µg/L. On clinical examination prostate gland was palpatory grade II, somewhat more consistent on the left and measured 5.33x4.17 cm by transrectal ultrasound (TRUS). In December 2021 the patient underwent TRUS biopsy of prostate gland and microscopy revealed Intraductal carcinoma (pre-existing expanded glands with enlarged, hyperchromatic, and pleomorphic nuclei, prominent nucleoli and basal layer present but discontinuous). In January 2022, for initial imaging mpMRI has been recommended to patient, and result was PI-RADS 4 (clinically significant cancer is likely to be present). During follow-up for the next 12 months, the patient underwent TRUS biopsy in March 2022 and Transperineal biopsy in February 2023. Microscopy revealed Intraductal carcinoma and atypical intraductal proliferation suspicious for IDC-P. Skeletal scintigraphy from April 2023 showed no pathologic uptake and last PSA was 7,47 µg/L. Recommendation for treatment was radical prostatectomy after presentation on multidisciplinary team.

Discussion. According to WHO Classification of Tumours (5th ed.) 2022, IDC-P is a distinct tumor type defined as neoplastic epithelial proliferation involving pre-existing, generally expanded, duct-acinar structures typically associated with high-grade and high-stage prostate carcinoma but in rare cases may represent a precursor lesion.

Two types of IDC-P are morphologically indistinguishable and characterized by architectural and cytological atypia beyond acceptable for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) - the earliest histologically recognizable precursor of invasive prostate adenocarcinoma (PCa). Clinical significance of HGPIN and IDC-P are drastically different, and, particularly in biopsies, for atypical cribriform lesions that do not meet the criteria for IDC-P, the term atypical intraductal proliferation and atypical intraductal proliferation suspicious for IDC-P is preferred.

Usually, IDC-P is associated with invasive high-grade carcinoma, representing a late colonization-type event - so called retrograde spread. But, in a small subset of cases, IDC-P is seen in the absence of invasive prostate cancer at radical prostatectomy or with Grade group 1/Gleason 6 invasive carcinoma – so called the precursor or in-situ pathway. Moreover, Khani F et al. have demonstrated that, at least in some cases, IDC-P is not likely a precursor to the associated low-grade invasive PCa, but represents a molecularly unique in situ tumor of unclear clinical significance based on PTEN and ERG status and harbors a potentially targetable oncogenic driver mutations in MAPK/PI3K genes that is highly unusual for PCa.

Today, pathologists are faced with two conflicting recommendations (Genitourinary Society vs International Society of Urological Pathologists) whether IDC-P should be graded and incorporated into Grade group in the presence of PCa. However, we have general agreement that isolated IDC-P without concomitant PCa should not be graded, but presence and clinical significance of IDC-P should be clearly documented in the pathology report.

Keywords: IDC-P, prostate

References:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 10 14]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.

- 
2. Zhou M. Grade or Not to Grade Intraductal Carcinoma of the Prostate. Handout of 35th European Congress of Pathology; 2023 September 9 - 13; Dublin, Ireland (hybrid)
 3. Khani F, Wobker SE, Hicks JL, et al. Intraductal carcinoma of the prostate in the absence of high-grade invasive carcinoma represents a molecularly distinct type of in situ carcinoma enriched with oncogenic driver mutations. *J Pathol*. 2019 Sep;249(1):79-89.

MERKEL CELL CARCINOMA PRESENTED WITH GLUTEAL MASS: A CASE REPORT

Katarina Gregorović¹, Andrea Alpeza¹, Adela Vuković^{1,4}, Darija Alpeza^{2,4}, Luka Klobučarić², Andrea Šumanović³, Irena Zagorac^{2,4,5}, Ksenija Marjanović^{2,4}, Branka Lončar^{1,4}

¹University Hospital Centre Osijek, Department of Clinical Cytology

²University Hospital Centre Osijek, Department of Clinical Patology and Forensic Medicine

³General County Hospital Vinkovci, Department of Pathology and Cytology

⁴J.J. Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine

⁵J.J. Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health

Abstract type: Poster

Abstract:

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare and aggressive neuroendocrine tumor that develops quickly, from several weeks to months, on the skin chronically exposed to the sun. It is commonly seen in the head and neck region, and it is rarely encountered in the lower limbs, the upper extremities, within the oral cavity and vulva. Macroscopically, MCC presents as a solid nodule, skin-colored, red or purple, with a smooth and shiny surface. Ulceration of the tumor is occasionally seen in advanced cases. MCC has a high tendency for the regional and distant metastasis. A 74-year-old female patient presented to the surgery through an emergency department due to an inflammatory formation on the right gluteus region that appeared 6 months ago. After the incision and evacuation of the purulent content was performed, broad-spectrum antibiotic therapy was introduced. After a month of the first admission, the patient presented again with swelling of the right gluteal region that lasted for 2 weeks, stating that she was not febrile, and the same medical procedure was performed. Two weeks later, she presented with the same symptoms and with the appearance of an ulcerated formation with a diameter of the 10 cm, so the fine needle aspiration biopsy was indicated. The cytologic smears (MGG and Papanicolaou staining) showed a small number of single, poorly differentiated, well preserved, medium-sized malignant cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, oval nuclei with fine chromatin and scanty basophilic cytoplasm. Malignant cells with scant cytoplasm and nuclear molding were also seen. Immunocytochemically, there was a non-specific background positivity of CD 56, while LCA(CD45), CK7, CK20, S-100, vimentin and EMA were negative. The cytological diagnosis of a poorly differentiated malignant tumor was made, while differentially, a malignant mesenchymal tumor was considered, but a metastasis of anaplastic microcellular carcinoma couldn't be ruled out either, which was why a biopsy and pathohistological verification were indicated. Histopathologically, tumor was made of solid clusters of atypical, densely packed cells, scanty cytoplasm, large hyperchromatic nuclei and numerous pathological mitoses, with a proven focal crush effect. Immunohistochemically, the tumor tissue was positive for CKAE1/AE3 (dot like), synaptophysin, chromogranin A, CD56, CK20 (dot like) and NSE, while neurofilament was focally positive. CK7, TTF1, CD45, CDX2, melan A, HMB45 and vimentin were negative. Ki-67 proliferation index was over 95%. A diagnosis of Merkel cell tumor was made. In cases where we encounter poorly differentiated carcinomas, due to the limited use of immunocytochemical markers, the finding of nuclear molding in fine needle aspiration smear and the crush effect in the pathohistological findings, Merkel cell carcinoma should always be considered as a potential diagnosis.

Keywords: Merkel cell carcinoma, fine needle aspiration, poorly differentiated neoplasm

PREINVASIVE VULVAR LESIONS

Marija Milković Periša^{1,2}

¹ Clinical Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb

² Institute of Pathology, University of Zagreb School of Medicine

Abstract type: Oral presentation

Introduction: Vulvar cancer represents 3-5% of all cancers of the female genital tract, with an incidence rate of 0.85/100000 women per year worldwide. Vulvar squamous cell carcinomas (VSCC) are the most common accounting for 90% of vulvar malignancies. These VSCCs, along with preinvasive squamous lesions, may or may not be associated with HPV infection, leading to a dualistic model of pathogenesis VSCC. However, the majority of VSCCs are not linked with HPV infection.

Objectives: Preinvasive vulvar lesions include squamous intraepithelial neoplasia which can be HPV-associated or HPV - independent. In terms of gross examination, both types of lesions can manifest as white or red macules, papules, or plaques. However, there are distinct histological features that differentiate them. HPV- independent neoplasia, known as differentiated VIN (dVIN), is commonly found in women who have lichen sclerosus, and in most cases show molecular changes, such as mutation in the *p53* and/or *CDKN2A* genes. Histologically, dVIN exhibits acanthotic squamous epithelium with abnormal, atypical keratinocytes primarily confined to the basal and parabasal layers. HPV-related lesions include both low grade (LSIL) and high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). HSIL is characterised by a lack of maturation and stratification, along with increased mitotic activity. Preinvasive vulvar lesions additionally include non-invasive Paget vulvar disease and preinvasive melanocytic lesions, such as melanoma in situ.

Conclusion: The early detection of preinvasive vulval lesions is crucial in the prevention of VSCC. It is essential to assess these both clinically and pathohistologically. Vulvar squamous intraepithelial lesions that are not associated with HPV are more prevalent and have a greater risk of progression to VSCC compared to HPV associated lesions.

Keywords: HSIL, dVIN, lichen sclerosus

Prezentirano:

4. Hrvatski kongres ginekološke onkologije s međunarodnim sudjelovanjem, Poreč, Hrvatska, 12.-14.10.2023

INFILTRACIJA PENISA KAO INICIJALNA MANIFESTACIJA IZOLIRANOG MIJELOIDNOG SARKOMA: PRIKAZ SLUČAJA - SLIDE SEMINAR

Lucija Kralj¹, Lovro Marinović¹, Franka Butković¹, Marta Popović Dolić¹, Jasminka Sinčić Petričević², Slavko Gašparov^{1,3}

¹Klinička bolnica Merkur, Zajčeva ulica 19, Zagreb,

²Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, Osijek,

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 10, Zagreb

Abstract type/Tip sažetka: Slide seminar

Abstract/Sažetak:

Mijeloidni sarkom rijetka je varijanta akutne mijeloične leukemije karakterizirana proliferacijom nezrelih stanica mijeloidne loze izvan koštane srži uz narušavanje arhitekture zahvaćenih tkiva. Inicijalno se prezentira udruženo s infiltracijom koštane srži ili u odsustvu iste, u kojem se slučaju govori o izoliranom obliku bolesti.

Prikazujemo slučaj trideset sedmogodišnjeg pacijenta zaprimljenog na Zavod za urologiju u 3. mjesecu 2023. godine zbog retencije urina, hematurije i palpabilne induracije penisa. Klinički simptomi su zahtijevali postavljanje cistostome, a za vrijeme operativnog zahvata, učinjenog nakon nekoliko dana, prikazala se subkutana bjelkasta tumefakcija veličine 5:2 cm iz koje su uzeti biopsijski uzorci. Histološki se radilo o tumorskom tkivu građenom od nakupina i tračaka atipičnih stanica velikih jezgara, istaknutih nukleola i oskudne do umjereno obilne citoplazme. Zbog široke diferencijalne dijagnoze učinjena je opsežna imunohistokemijska obrada kojom se postavila dijagnoza mijeloidnog sarkoma. Mjesec dana nakon hospitalizacije pojavile su se palpabilne kvržice cervikalno i ingvinalno, uz edem lijevo periokularno i slabljenje vida i sluha. MSCT-om, učinjenim u sklopu hospitalne obrade na Zavodu za hematologiju, prikazala se limfadenopatija desnostrano hilarno i bilateralno cervikalno, paraaortalno, prevaskularno, periportalno, paraaortokavalno i ingvinalno. MR-om se opisalo lijevostrano zadebljanje donje vjeđe. Punkcijom i biopsijom uz fenotipizaciju se isključila infiltracija koštane srži tumorskim stanicama. Započeto je indukcijsko liječenje po protokolu "3+7" (idarubicin+citarabin), po kojem se na kontrolnom CT-u nakon provedenog prvog ciklusa prikazala gotovo kompletna regresivna dinamika pojedinih skupina ranije opisanih uvećanih limfnih čvorova. Nakon indukcijske kemoterapije planirana je transplantacija krvotvornih matičnih stanica, kojoj zbog istovremene visoke viremije HCV prethodi provođenje antiviralnog liječenja.

Infiltracija multiplih anatomskih struktura uključujući urogenitalni sustav uz uredan nalaz koštane srži rijetka je manifestacija akutne mijeloične leukemije. U dostupnoj literaturi nismo pronašli slučaj infiltracije penisa kao inicijalne manifestacije mijeloidnog sarkoma. U slučajevima nalaza infiltracije penisa slabo diferenciranim stanicama, u diferencijalnu dijagnozu potrebno je uključiti i ovaj tumor.

Keywords/Ključne riječi: akutna mijeloična leukemija, mijeloidni sarkom, penis, koštana srž, limfni čvor, slide seminar

TUMOR ANALNOG KANALA SA SUSPEKTNIM METASTAZAMA JETRE

Lovro Marinović¹, Franka Butković¹, Lucija Kralj¹, Marta Popović Dolić¹, Slavko Gašparov^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva ulica 19, Zagreb 10000,

²Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 10, 10000 Zagreb.

Tip sažetka: Slide seminar

Sažetak:

Neuroendokrini tumori čine oko 1% dijagnosticiranih novotvorina analnog kanala. Etiološki su povezani s infekcijom humanim papilomavirusom, a češće se javljaju kod žena. Ako je uz neuroendokrini komponentu u tumoru izražena i neneuroendokrini komponenta, riječ je o mješovitoj neuroendokrinoj neoplazmi (MiNEN) - entitetu koji obuhvaća ranije opisan mješoviti adeno-neuroendokrini karcinom (MANEC) i mješovite neuroendokrine neoplazme s neadenokarcinomskom komponentom.

Prikazujemo slučaj 46-godišnje pacijentice kojoj je tijekom gastroenterološke obrade otkrivena kontaktno krvareća tumorska tvorba analnog kanala. Daljnjom MSCT obradom, u jetri su ustanovljene i multiple hipovaskularne lezije, od kojih je najveća bila u IV segmentu. Tvorba analnog kanala i najveća lezija jetre su biotirane te su u našu ustanovu poslane parafinske kocke radi različite morfološke slike biotiranih uzoraka. Histološki se u biotatima tumorske tvorbe analnog kanala i biotatu lezije jetre nalazi tumorsko tkivo građeno od plaža i tračaka atipičnih stanica srednje velikih i velikih jezgara uz istaknute nukleole. Imunohistokemijski su stanice pozitivne na CK AE1/AE3, p16 te dijelom na CD56 i Synaptophysin, dok su ostali biljezi (Chromogranin, p40, CK5) negativni. U dva komadića biopsije tumorske tvorbe analnog kanala, uz gore opisani tumor nalazi se i tumorsko tkivo građeno od plaža atipičnih pločastih epitelnih stanica hiperkromatskih jezgara imunohistokemijski pozitivnih na CK5, p16, p40 i CK AE1/AE3, a negativnih na CD56, Synaptophysin i Chromogranin. Tumor je dijagnosticiran kao miješana neuroendokrini i neneuroendokrini neoplazma (MiNEN) i to planocelularni karcinom i velikostanični neuroendokrini karcinom (SCC-LCNEC) s metastazom neuroendokrine komponente u jetru.

S obzirom na njihovu rijetku pojavnost i morfološku heterogenost, mješovite neuroendokrine neoplazme predstavljaju dijagnostički izazov, pogotovo kod sitnih biopsija kojima ne moraju biti obuhvaćene obje histološke komponente tumora.

Ključne riječi: imunohistokemija, tumor analnog kanala, metastaza

LYMPHOEPITHELIAL CYST OF THE PANCREAS: A CASE REPORT

Lovro Marinović¹, Franka Butković¹, Lucija Kralj¹, Marta Popović Dolic¹, Slavko Gašparov^{1,2}
Katarina Horvat Pavlov¹

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva ulica 19, Zagreb 10000,

²Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 10, 10000 Zagreb.

Abstract type: Poster

Abstract:

Lymphoepithelial cyst is an exceedingly rare, benign, true pancreatic cyst most commonly occurring in middle-aged and elderly men. Its clinical symptoms and radiological appearance are nonspecific, so it is difficult to diagnose and distinguish from lesions with malignant potential before surgical resection. We report a case of a 68 year old man who was referred to our institution for surgical treatment of a pancreatic cyst. During earlier evaluation, magnetic resonance imaging revealed a large multilocular cystic formation within the body of the pancreas. An endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy of the lesion showed smaller clusters and pseudopapillary formation of epithelial cells with mild atypia, singular squamous cells, multinucleated giant cells, lipophages, keratin debris and cholesterol crystals. Following a medial laparotomy, a lesion adhering to and fistulating with the stomach was found in the body of the pancreas. Distal pancreatectomy with splenectomy and lymphadenectomy was performed. At the time of resection, tumor markers (CEA, CA19-9) and pancreatic enzyme levels were not elevated. On gross examination of the resection specimen, a multilocular cyst measuring 4:3.5:2.8 cm was found in the pancreatic body. Histologically, the cysts were lined by mature stratified squamous epithelium with foci of keratinization and the cyst lumens contained lamellar keratin and cellular detritus. The cyst walls contained abundant lymphocytes with germinative centres and sebaceous glands without hair follicles. Also present in the cyst walls were foamy macrophages and multinucleated giant cells. The adjacent pancreatic parenchyma, spleen, and dissected regional lymph nodes displayed no pathological changes. After histopathological examination a final diagnosis of lymphoepithelial cyst was established. During follow up, a month after surgical resection, the patient developed a peripancreatic collection which was resolved after drainage and antibiotic treatment.

Lymphoepithelial cysts are a rare differential diagnosis for cystic pancreatic neoplasms. Given their benign nature, they can be managed conservatively if correctly diagnosed. An accurate radiological and morphological diagnosis can prevent unnecessary surgery and its associated complications.

Keywords: lymphoepithelial cyst, pancreatic cyst, benign pancreatic lesion, preoperative diagnosis

Reference:

1. Lühtrath H, Schriefers KH. [A pancreatic cyst with features of a so-called branchiogenic cyst]. *Pathologe*. 1985 Jul;(4):217–9.
2. Abdelkader A, Hunt B, Hartley CP, Panarelli NC, Giorgadze T. Cystic Lesions of the Pancreas: Differential Diagnosis and Cytologic-Histologic Correlation. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Jan;144(1):47-61.
3. Terakawa H, Makino I, Nakagawara H, Miyashita T, Tajima H, Kitagawa H, et al. Clinical and radiological feature of lymphoepithelial cyst of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):17247-53.
4. Groot VP, Thakker SS, Gemenetzi G, Noë M, Javed AA, Burkhart RA, et al. Lessons learned from 29 lymphoepithelial cysts of the pancreas: institutional experience and review of the literature. *HPB (Oxford)*. 2018 Jul;20(7):612-20.
5. Teske C, Weitz J, Meier F, Kühn JP, Riediger C. Lymphoepithelial cyst mimicking malignant pancreatic signs: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Aug 21;17(1):359.
6. Truong LD, Rangdaeng S, Jordan PH. Lymphoepithelial cyst of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 1987 Nov;11(11):899-903.
7. Namba Y, Oshita A, Nishisaka T, Namba M, Sasaki T, Matsugu Y, et al.

Lymphoepithelial cyst of the pancreas: A case report and summary of imaging features of pancreatic cysts. *Int J Surg Case Rep.* 2019;55:192-5.

8. Farooq A, Evans JJ, Hagen CE, Hartley CP. Lymphoepithelial cyst of the pancreas: A challenging diagnosis on fine needle aspiration. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Dec;49:151603.

9. Mege D, Grégoire E, Barbier L, Del Grande J, Le Treut YP. Lymphoepithelial cyst of the pancreas: an analysis of 117 patients. *Pancreas.* 2014 Oct;43(7):987–95.

PROMJENE U BUBREGU KAO NUSPOJAVA TERAPIJE VEGF INHIBITORIMA KOD BOLESNIKA S MALIGNIM BOLESTIMA

Matija Horaček¹, Petar Šenjug^{1,2}, Josipa Josipović^{3,4}, Karmela Altabas³, Danica Galešić Ljubanović^{1,2}

1 Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 10, Zagreb

2 Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 3, Zagreb

3 Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb

4 Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog sveučilišta, Ilica 242, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Bevacizumab je monoklonoalno IgG1 protutijelo koje se veže za krvožilni endotelni čimbenik rasta (VEGF od engl. *vascular endothelial growth factor*) čime sprječava vezanje VEGF-a za VEGFR-1 i VEGFR-2 receptore na površini endotelnih stanica. Posljedično, smanjuje se stvaranje novih krvnih žila (vaskularizacija) u tumoru pa se VEGF inhibitori koriste u terapiji raznih malignih tumora. Poznata i česta nuspojava bevacizumaba jest oštećenje bubrega koje se očituje proteinurijom i/ili nefrotskim sindromom. Nastale patohistološke promjene u bubregu nalik su promjenama kod trombotične mikroangiopatije (TMA), fokalne segmentalne glomeruloskleroze ili krioglobulinemijskog mebranoproliferativnog glomerulonefritisa.

Nefropatiju izazvanu bevacizumabom prvi su opisali Person i sur. (1) koji su usporedili karakteristike bolesnika s proteinurijom i terapijom bevacizumabom sa slučajevima akutne i kronične TMA. Zaključili su da su PAS-pozitivni pseudotrombi karakteristični za bevacizumabom izazvanu nefropatiju, a osim njih nađeni su gubitak endotelnih stanica i duplikature glomerularne bazalne membrane (GBM), inače značajke akutne i kronične TMA. Iako patogenetski mehanizam nefropatije nije sasvim jasan, navedeni autori smatraju da bevacizumabom izazvana inhibicija VEGF-a dovodi do povećane propusnosti endotela za serumske proteine koji se talože subendotelno. Akumulirani materijal može spriječiti aktivaciju koagulacijskog sustava unatoč gubitku endotelnih stanica, zbog čega u pseudotrombima nema fibrina niti trombocita, kao što je to slučaj kod TMA. Ovi pseudotrombi su izrazito pozitivni ne samo za IgG1, koji bi barem djelomično mogao predstavljati sam bevacizumab, već i za IgG2, IgG3 i IgG4, kao i IgM, pa čak i IgA, što upućuje na nespecifično nakupljanje serumskih proteina, a ne na stvaranje specifičnih imunoloških kompleksa.

Ovdje prikazujemo troje bolesnika (muškarac s karcinomom debelog crijeva i dvije žene s karcinomom jajnika) kojima je u razdoblju od 2019. do 2023. godine učinjena biopsija bubrega zbog proteinurije i sumnje na toksični učinak bevacizumaba. Prosječna dob bolesnika iznosila je 63 godine. Pacijenti su se klinički prezentirali proteinurijom koja je u njih dvoje bila subnefrotskog, a u jednog nefrotskog ranga. Prosječna 24-satna proteinurija bila je 3 g, prosječni serumski kreatinin 86,3 $\mu\text{mol/l}$, a prosječnu eGFR 78,3 mL/min/1,73m^2 . Na svjetlosnoj mikroskopiji (SM) nađeno je prosječno 20,3 glomerula, od toga je 5,3 bilo potpuno vezivno promijenjeno, a u 4,3 su nađene segmentalne skleroze. U svim biopsijama bili su prisutni pseudotrombi sa srednjom vrijednosti promjera najvećeg pseudotromba po glomerulu za svakog pacijenta od 23,2 μm , 19,7 μm i 22,7 μm . Osim toga, u glomerulima je bilo prisutno dupliranje GBM-a. Intersticijska fibroza i tubularna atrofija su zahvaćale 10 – 20 % parenhima. U arterijama je bilo prisutno blago fibrointimalno zadebljanje stijenke, a u manjim arterijama i arteriolama umjerena do znatna hijalinoza. Promjene nađene na SM-u dodatno su potvrđene elektronskom mikroskopijom.

Bevacizumabom uzrokovana nefropatija relativno je novi entitet s elementima TMA od koje se razlikuje po prisustvu hijalinih pseudotromba. Važno ju je uzeti u obzir kao diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata s tumorima koji se liječe bevacizumabom i imaju proteinuriju. Dijagnoza se postavlja biopsijom bubrega, a klinički podaci, uključujući podatke o terapiji, bitan su element u postavljanju točne dijagnoze.

Ključne riječi: bevacizumab, proteinurija, trombotična mikroangiopatija, pseudotrombi

ATYPICAL THYMIC CARCINOID TUMOR WITH ELEVATED MITOTIC COUNTS: A CASE REPORT

Marta Opančar¹, Lovorka Batelja Vuletić^{1,2}

¹Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb

²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb

Abstract type: Slide seminar

Abstract:

A 52-year-old man with medical history of gastritis and cervicobrachial syndrome, presented with fever, shortness of breath and neck pain. The patient smoked 15 cigarettes a day for 35 years. Chest X-ray showed a shadow in the anterior mediastinum. In addition, computed tomography showed a lobulated expansive mass measuring 11x7,5x9,5 cm. A transthoracic needle biopsy of mediastinal mass was performed. Pathological examination revealed a tumor tissue made of clusters of cells which were immunohistochemically positive for CKAE1/3, OSCAR, CK19 and CD56, and negative for CD20, CK7, TdT, CD5, CD3, p40 and CD117. A diagnosis of neuroendocrine neoplasm (NEN) was made. Due to the limited size of tumor tissue, no further subclassification was made on the biopsy specimen. The patient underwent surgical extirpation of the lesion and removal of the infiltrated part of the upper left lobe of the lung. Tumor was made of atypical, medium sized cells which were arranged in an organoid pattern. Immunohistochemically, tumor cells were positive for CD56, synaptophysin and chromogranin A. Ki-67 index was 40%. Approximately 30% of the tumor was necrotic and 2-10 mitoses on 2mm² were seen. Next to the tumor, a residue of a thymic tissue was found. The tumor infiltrated lung parenchyma. A diagnosis of an atypical thymic carcinoid tumor with elevated mitotic counts was made. The patient received four cycles of adjuvant chemotherapy and now is scheduled to receive adjuvant radiotherapy of anterior mediastinum.

Thymic neuroendocrine tumors are rare malignant tumors originating from neuroendocrine cells. Based on histological features, these tumors are divided into typical carcinoid (TC), atypical carcinoid (AC), large cell carcinoma and small cell carcinoma. Carcinoid tumors have low-grade nuclear features; TC lacks necrosis and has <2 mitoses/2mm², whereas AC has 2-10 mitosis/2mm² and/or foci of necrosis. Both TC and AC express neuroendocrine markers (CD56, synaptophysin and chromogranin A). In the thymus, ACs are more common than TCs and they predominantly affect males aged 48-55 years. Thymic carcinoids can occur as a part of MEN1 syndrome.

AC with elevated mitotic counts are tumors with carcinoid morphology but mitotic count >10/2mm² and/or a higher Ki-67 proliferation index than expected (> 30%). These tumors are still classified as large cell carcinomas, but their morphology must be stated in the report due to differences in prognosis and treatment.

Some other tumors (TC, AC) with the same histological appearance and immunohistochemical profile are more common than AC with elevated mitotic counts. Therefore, during the pathohistological examination, attention should be paid to the mitotic count and Ki-67 index.

Keywords: Slide seminar

TRANSLATIONAL PATHOLOGY WITHIN TRANSLATIONAL MEDICINE

Snježana Čužić^{1*}, Maja Antolić¹, Anja Ognjenović¹, Vuk Milutinović¹, Sonja Vidović Iviš¹, Lidija Požgaj³, Ines Glojnarčić¹, Martina Bosnar², Vesna Eraković Haber⁴

¹*In vivo* Pharmacology & Toxicology, Selvita, Zagreb, Croatia

²*In vitro* Pharmacology, Selvita Zagreb, Croatia

³Translational Research and Alliances, Selvita, Zagreb, Croatia

⁴Pharmacology and Translational Research, Selvita, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Keywords: Translational Pathology, Drug Discovery

Abstract:

European Society for Translational Medicine defined translational medicine (TM) as an “interdisciplinary branch of the biomedical field supported by three main pillars: benchside, bedside, and community” (Cohrs et al., 2015) covers a long path from basic research to clinical research and translation into communities (IOM, 2013) (Figure 1). What is the role of pathology within translational medicine? What is the role of pathology within the drug discovery process? Traditionally drug discovery has been regarded as a one-way process starting with basic research, where translation pathology focuses on applying the knowledge gained by basic science research into clinical practice (Translational Science Spectrum, 2020). Nevertheless, translational pathology enables “reverse translational research” (Zhang, 2022), ie. translating clinical data into basic research. The most important aspects of reverse translational pathology are identifying drug targets, target pathways, and prognostic markers in settings of various human diseases (Figure 2). The “5R framework” strategy under the motto “Right target within the right tissue in the right patient” (Morgan et al., 2018), designed to improve the success rate in drug development, underlined the importance of translational pathology. Research in the field of translational pathology enables insight into crucial questions hidden under the 5R-framework umbrella, for example: 1) identification of drug-target expressing cell type 2) the spatial relationship between drug-target-bearing cells and target/effector cells (Figure 3) 3) is there only one cell type responding along the target-related pathway(s) or maybe more different cell types? 4) at which stage of disease? In order to ensure the relevant *in vitro/in vivo* systems to test the efficacy, pharmacokinetics, and safety of new chemical entities, it is crucial to closely explore target/pathway expression within human and animal naïve/diseased tissue/cell line (Figure 4, 5, 6). In conclusion, translational pathology significantly contributes to achieving the “Right target within the right tissue in the right patient” goal by studying drug-target expression dynamics, on a protein and mRNA level, in human disease along its’ developmental path and exploring translatability to *in vitro* & *in vivo* experimental environment used to profile new chemical entities during the preclinical drug-discovery research.

T0	T1	T2	T3	T4
Basic <i>in vitro/in vivo</i> research	Translation to humans	Translation to patients	Translation to practice	Translation to community
Target/pathway research	Phase 1 clinical trials	Phase 2/3 clinical trials	Phase 4 clinical research	True benefit for the society
	Target engagement, safety	Efficacy, safety	Clinical outcome research	

Figure 1. Stages of translational medical research

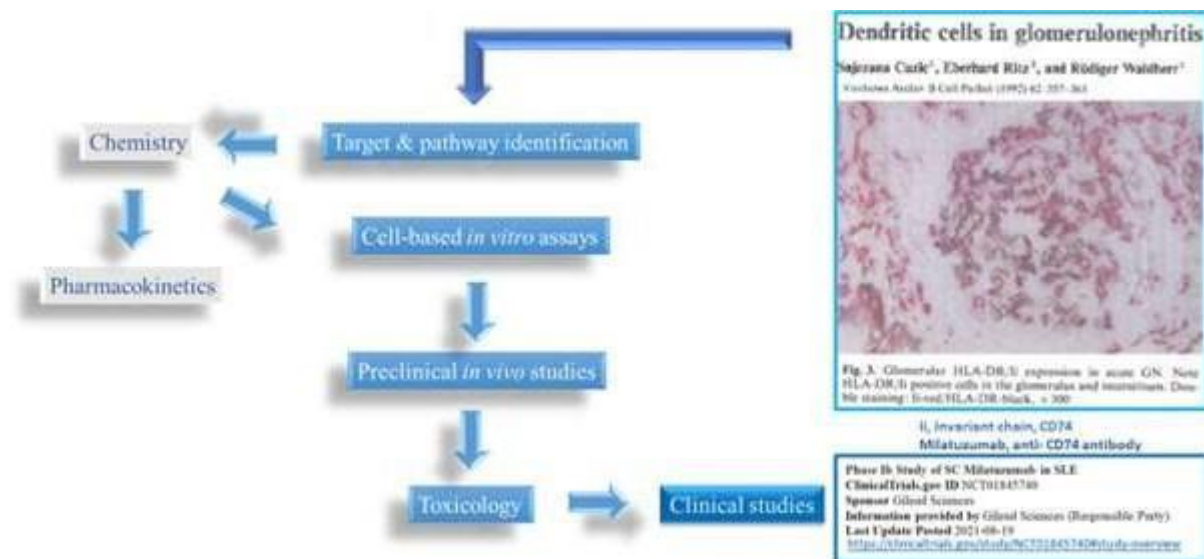


Figure 2. Reverse translational pathology

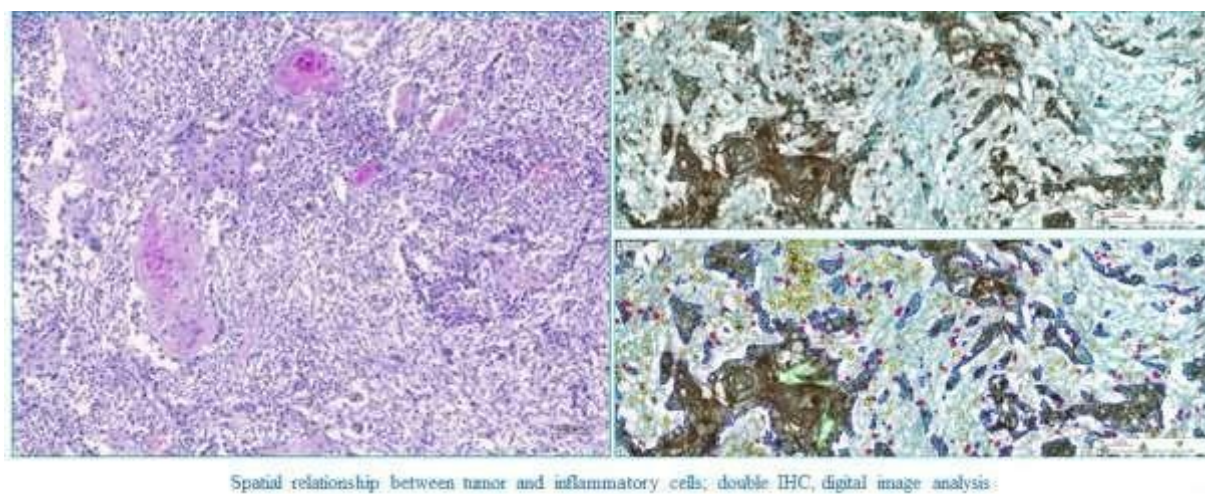


Figure 3. Spatial relationship between effector and target cells



Figure 4. Target validation in *in vitro* assays

Target & pathway identification



Preclinical *in vivo* studies

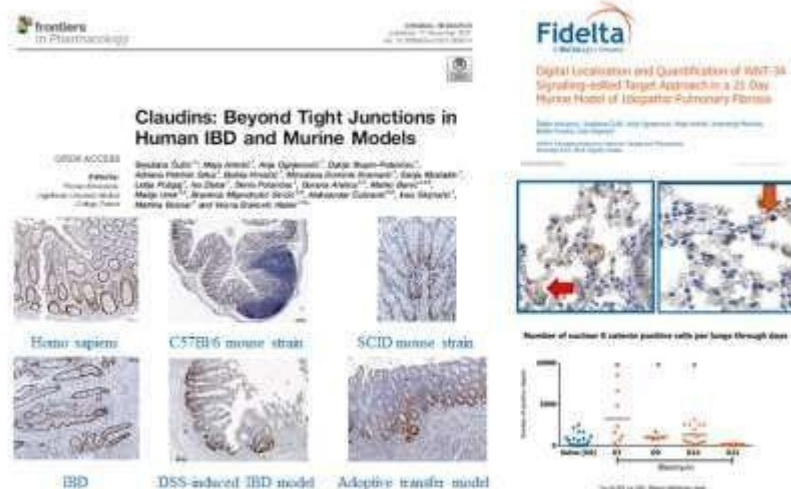


Figure 5. Target/pathway validation in *in vivo* models

Pharmacokinetics



Preclinical *in vivo* studies

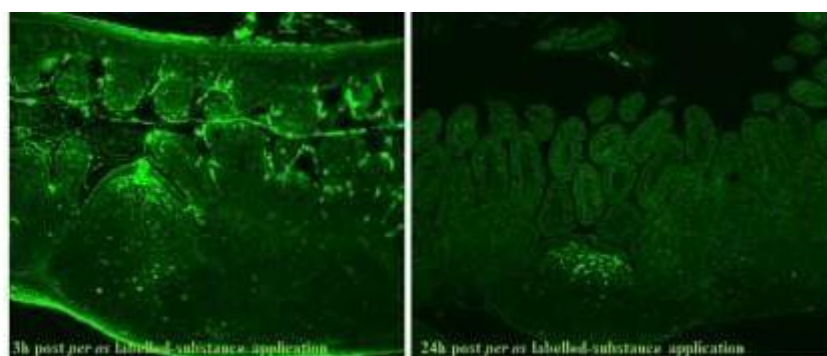


Figure 6. Drug distribution through the tissue

Literature:

- Randall J. Cohrs, Tyler Martin, Parviz Ghahramani, Luc Bidaut, Paul J. Higgins, Aamir Shahzad. Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine. New Horizons in Translational Medicine (2015) 2:86–88
- Lanjing Zhang. The challenges and opportunities of translational pathology. Clin Transl Pathol (2022) 2:63–66
- Paul Morgan, Dean G. Brown, Simon Lennard, Mark J. Anderton, J. Carl Barrett, Ulf Eriksson, Mark Fidock, Bengt Hamrén, Anthony Johnson, Ruth E. March, James Matcham, Jerome Mettetal, David J. Nicholls, Stefan Platz, Steve Rees, Michael A. Snowden & Menelas
- N. Pangalos. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. Nature Reviews Drug Discovery (2018) 17:167–181
- IOM (Institute of Medicine). 2013. The CTSA program at NIH: Opportunities for advancing clinical and translational research. Washington, DC: The National Academies Press.
- https://drum.lib.umd.edu/bitstream/handle/1903/24603/The_CTSA_Program_at_NIH_Opportunities_for_Advancing_Clinical_and_Translational_Research.pdf?sequence=1
- Translational Science Spectrum. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet], 2020 [cited Feb 16, 2020]. <http://ncats.nih.gov/translation/spectrum>
- Čužić S, Antolić M, Ognjenović A, Stupin-Polančec D, Petrinić Grba A, Hrvačić B, Dominis Kramarić M, Musladin S, Požgaj L, Zlatar I, Polančec D, Aralica G, Banić M, Urek M, Mijandrušić Sinčić B, Čubranić A, Glojnaric I, Bosnar M and Eraković Haber V Claudins:

Beyond Tight Junctions in Human IBD and Murine Models. *Front. Pharmacol.* (2021)

12:682614. doi: 10.3389/fphar.2021.682614

S Cuzic, E Ritz, R Waldherr. Dendritic cells in glomerulonephritis. *Virchows Archiv B*(1992)

62:357-363

Željka Anzulović, Snježana Čužić, Anja Ognjenović, Maja Antolić, Anamarija Markota, Boška Hrvaić, Ines Glojnarić Digital localization and quantification of WNT-3 α signaling- edited target approach in a 21-day murine model of idiopathic pulmonary fibrosis. (Abstract)*Libri Oncologici* (2018) 56 Suppl1

ALVEOLARNA EHINOKOKOZA JETRE: PRIKAZ SLUČAJA

Franka Butković¹, Lucija Kralj¹, Lovro Marinović¹, Marta Popović Dolic¹, Slavko Gašparov^{1,2}, Katarina Horvat Pavlov¹

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva ulica 19, 10000 Zagreb,

²Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 10, 10000 Zagreb

Tip sažetka: Poster

Alveolarna ehinokokoza (AE) parazitarna je zoonoza uzrokovana larvalnim stadijem trakavice *Echinococcus multilocularis* (1). Iako vrlo rijetka, AE je parazitarna zoonoza s najvišim mortalitetom u Europi. Biološko ponašanje AE odgovara malignoj tvorbi (1). Najčešće se prezentira kao spororastuća tumorska masa jetre s infiltrativnim rastom u okolne strukture (1,4,5). Moguća je hematogena diseminacija u udaljene organe (1,5). U Europi se do sada javljala endemski u centralnom predjelu, ali posljednjih se godina bilježi porast incidencije u područjima koja su se prethodno smatrala neendemskim (1,5). Prikazujemo slučaj tridesetsedmogodišnje pacijentice kod koje je rutinskim laboratorijskim pretragama uočen porast jetrenih enzima. Do tada nije teže bolovala. Slikovnim se metodama prikazuje hipovaskularna lezija na spoju lijevog i desnog hepatičnog voda dimenzija 48x38

mm. Postavlja se sumnja na kolangiokarcinom te se pristupa kirurškom liječenju. Na patohistološku analizu zaprimljen je žučnjak, masno tkivo uz hepatoduodenalni ligament i lijevi jetreni režanj. Na serijskim prerezima jetrenog režnja veličine 15:12:9 cm nalazi se oštro ograničena, bjelkasta, šupljikava, dijelom kalcificirana promjena veličine 6:5,5:5 cm. Histološki je promjena građena od brojnih parazitarnih vezikula građenih od PAS pozitivne lamelirane hitinske membrane, okružene granulomatoznom upalom koju tvore palisadirajući epitelioidni histiociti, fibroblasti, orijaške stanice tipa stranog tijela i obilni mononukleari na periferiji. Hitinske su membrane mjestimice kalcificirane, a nalaze se i područja apscediranja. Vezikule rastu infiltrativno prema okolnim strukturama te infiltriraju stijenke velikih krvnih žila i ogranaka žučnih vodova. Supkapsularno se nalazi još jedna tvorba poput prethodno opisane, promjera 0,4 cm. Parenhim jetre izvan opisanih promjena poremećene je arhitekture uslijed blago umnoženog veziva portalnih prostora uz širenje periportalno (stupanj fibroze 2/6). Regionalni limfni čvorovi histološki su urednog izgleda. U masnom tkivu hepatoduodenalnog ligamenta nalazi se više prethodno opisanih parazitarnih vezikula. Patohistološkom analizom postavljena je dijagnoza alveolarne ehinokokoze koja je naknadno potvrđena molekularnom dijagnostikom. Prema smjernicama WHO-IWGE (Informal Working Group on Echinococcosis), histopatologija je i dalje zlatni standard u dijagnostici AE te je u većini centara, iako danas postoje imunohistokemijske i molekularne metode, jedina dostupna metoda za potvrdu dijagnoze AE (2,3,4). Unatoč niskoj incidenciji, AE bi trebalo uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze invazivnih jetrenih lezija, posebno uzevši u obzir recentnu promjenu epidemiološke slike.

Ključne riječi: alveolarna ehinokokoza, *Echinococcus multilocularis*, invazivna jetrena lezija, jetra

Reference:

Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver - epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol.* 2021 Jul;75(1):202-218. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.015. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33636243.

Barth TFE, Casulli A. Morphological Characteristics of Alveolar and Cystic Echinococcosis Lesions in Human Liver and Bone. *Pathogens.* 2021 Oct 14;10(10):1326. doi: 10.3390/pathogens10101326. PMID: 34684275; PMCID: PMC8537120.

Reinehr M, Micheloud C, Grimm F, Kronenberg PA, Grimm J, Beck A, Nell J, Meyer Zu Schwabedissen C, Furrer E, Müllhaupt B, Barth TFE, Deplazes P, Weber A. Pathology of Echinococcosis: A Morphologic and Immunohistochemical Study on 138 Specimens With Focus on the Differential Diagnosis Between Cystic and Alveolar Echinococcosis. *Am J Surg Pathol.* 2020 Jan;44(1):43-54. doi: 10.1097/PAS.0000000000001374. PMID: 31567204

Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni S. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *ParasitolInt.* 2006;55 Suppl:S283-7. doi: 10.1016/j.parint.2005.11.041. Epub 2005 Dec 15. PMID: 16343985.

Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Oct;23(5):505-12. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833d7516. PMID: 20683265.

WELL-DIFFERENTIATED PAPILLARY MESOTHELIAL TUMOR (WDPMT)

Danijel Antonio Grubišić¹, Monika Kirigin², Tanja Leniček², Davor Tomas², Marina Kos^{2,3}

¹ Department of Pathology and Cytology, University Hospital of Split, Split, Croatia

² Department of Pathology and Cytology "Ljudevit Jurak", Sestre milosrdnice

University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

³ Medical School University of Zagreb, Croatia

Abstract type/Tip sažetka: Slide seminar.

Abstract/Sažetak:

Well-differentiated papillary mesothelial tumor (WDPMT) is a tumor of uncertain malignant potential, formerly known as "well-differentiated papillary mesothelioma". The most common locations are the peritoneum, pleura and tunica vaginalis¹. Peritoneal WDPMT is usually an incidental finding and is clinically asymptomatic². In this case report, we present a female patient who presented to the Department of Gynecology and Obstetrics in Karlovac hospital at 41st gestational week for delivery. Because of cephalopelvic disproportion, fetal right-sided pyelectasis and fetal growth restriction, Cesarean section was performed.

A live, full-term, male was delivered, but during surgery the gynecologist noticed a cluster-shaped, whitish node measuring 20x15 mm at the surface of the distal part of the right Fallopian tube. He removed the mass and sent it to the Department of Pathology and Cytology "Ljudevit Jurak" at Sestre milosrdnice University Hospital Centre in Zagreb. Histologically, the mass was composed of papillary structures. The stroma was fibrovascular containing tubular and pseudoglandular structures. These structures were lined with a single row of cubic cells containing eosinophilic cytoplasm and vesicular nuclei with small nucleoli. The surface of the papillary structures was covered with epithelium of the same appearance. On the examined sections, there was up to 1 mitosis/10HPF. The considered differential diagnoses were: WDPMT with stromal invasion, superficial pattern of invasive diffuse mesothelioma, serous borderline tumors and low-grade serous carcinoma of the ovary (LGSCO), mesothelioma in situ (MIS) and reactive mesothelial hyperplasia.

Immunohistochemically, tumor cells showed a positive reaction to CK-PAN, CK7, D2-40, calretinin, WT-1 and PAX8, while ER and PR are negative. Immunohistochemical analysis confirmed the maintained expression of BAP1. The histological and immunohistochemical findings in the received material primarily corresponded to a well-differentiated papillary mesothelial tumor with stromal invasion, but a well-differentiated papillary mesothelioma could not be ruled out. Based on histological and immunohistochemical analysis the biological behavior of the tumor cannot be predicted with certainty, so extensive clinical treatment of the patient and regular follow up were recommended.

Some researchers believe that WSPMT should be divided into „True WDPMT" (clinically benign and occurs in the peritoneal cavity) and „WDPMT-like mesothelioma in situ“, which do not differ at all in routine morphology. Immunohistochemical analysis with BAP1 can sometimes help in these cases. However, in WDPMT, BAP1 maintenance is most often patchy, which is a pattern seen in MIS and probably represents the spread of a malignant cell clone. Currently, it is not known which fraction of WDPMT represents MIS nor is it known how many fractions of MIS look like WDPMT. It is recommended that BAP1 staining is applied to any lesion that looks like WDPMT (especially if stromal invasion is also found histologically). If BAP1 is maintained, then IHC for MTAP or FISH for CDKN2A (less reliable in the peritoneal cavity) should be applied³.

Keyword/Ključne riječi: well-differentiated papillary mesothelial tumor, immunohistochemistry, mesothelioma, peritoneum, pregnancy, BAP1.

References/Reference:

Malpica A, Sant'Ambrogio S, Deavers MT, Silva EG. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: a clinicopathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jan;36(1):117- 27. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182354a79. PMID: 22024662.

Kim M, Kim HS. Clinicopathological Characteristics of Well-differentiated Papillary Mesothelioma of The Peritoneum: A Single-institutional Experience of 12 Cases. *In Vivo*. 2019 Mar-Apr;33(2):633- 642. doi: 10.21873/invivo.11521. PMID: 30804152; PMCID: PMC6506309.

Churg A, Galateau-Salle F. Well differentiated papillary mesothelial tumor: a new name and new problems. *Mod Pathol*. 2022 Oct;35(10):1327-1333. doi: 10.1038/s41379-022-01082-y. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35440764.

CLEAR CELL CANCER OF FEMALE URETHRA – PRIMARY SITE OF METASTATIC ADVANCED CANCER?

Danijel Antonio Grubišić¹, Marta Opančar², Bojan Čikić³, Milena Gnjidić⁴, Stela Bulimbašić²

¹ Department of Pathology and Cytology, University Hospital of Split, Split, Croatia

² Clinical Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

³ Department for oncological and reconstructive urology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

⁴ Clinical Department of Oncology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Abstract type/Tip sažetka: Poster.

Abstract/Sažetak:

Primary clear cell adenocarcinoma of the female urethra accounts for 0.003% of malignant tumors occurring in the female urological tract, and it is microscopically similar to clear cell carcinomas of the female genital tract. It is also commonly found in urethral diverticula. Clear cell adenocarcinoma of the urethra has a poor prognosis, it is prone to late presentations, recurrences, and distant metastases, so proper diagnosis in the early stage following adequate treatment is extremely important¹. We present a case of middle-aged female with an infiltrative carcinoma of clear cellular morphology in the posterior urethra.

CT scan of female with dysuria and suspected bladder neck tumor showed a poorly vascularized oval formation with calcifications of size 4.4x4 cm, accompanied with retroperitoneal lymph nodes up to 1.8 cm in diameter. Primary histological report suggested a high-grade urothelial carcinoma with glandular and micropapillary components. The multidisciplinary team (MDT) requested a second opinion. More detailed anamnesis brought up a new information that the woman already had adnexectomy and hysterectomy, but it was not clear why the surgery had been performed. Revision of CT showed that tumor most likely originates from the posterior urethra, which was not described before. Due to the previously insufficient anamnestic and histological findings, a new transurethral biopsy of the suspected urethral tumor was indicated. The urologist found a solid, necrotic tumor involving the entire circumference of distal urethra, towards the neck of the urinary bladder.

Histologically, tumor was composed of diffuse clusters, glandular and micropapillary formations as well as smaller cysts lined with eosinophilic to focally bright epithelium with a localized hobnail phenomenon. Immunohistochemically, tumor cells were CKAE1/AE3, CK7, PAX8, Napsin-A positive, and p63, GATA3, WT1, CK20, ER and PR negative. p53 was positive in 50% cells. Based on morphology and immunoprofile, a diagnosis of clear cell carcinoma was established.

Due to the type of operation, it was not possible to say with certainty whether this was a case of a primary tumor (clear cell carcinoma of the urethra or diverticulum of the urethra) or infiltration by a tumor of other primary sites (data on an earlier hysterectomy). In order to reach a definitive conclusion, correlation with clinical findings and imaging examinations was suggested. A MDT recommended to perform FDG PET with diagnostic CT with the question of extension of the disease. Patient declined radical surgery suggested by MDT, so systemic chemotherapy was applied. After a good initial response to administered systemic therapy, patient became more open to consider surgical therapy, and at the moment is under additional evaluation for possible radical surgical treatment.

Keywords/Ključne riječi: Clear cell cancer, female, urethra, diverticulum, CT, bladder, hysterectomy, therapy, metastasis, immunohistochemistry.

References/Reference:

Pratama ME, Ismy J, Kamarlis R, Mauny MP. Female primary urethral carcinoma: A rare case report. Int J Surg Case Rep. 2021 Aug;85:106100. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106100. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34311342; PMCID: PMC8326724.

Mehra R, Vats P, Kalyana-Sundaram S, Udager AM, Roh M, Alva A, Pan J, Lonigro RJ, Siddiqui J, Weizer A, Lee C, Cao X, Wu YM, Robinson DR, Dhanasekaran SM, Chinnaiyan AM. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical

pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. *Am J Pathol.* 2014 Mar;184(3):584-91. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.11.023. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24389164;PMCID: PMC3936309.

SEKVENCIJIRANJE NOVE GENERACIJE – PREKRETNICA U PREVENCIJI GENETSKI UVJETOVANOG RAKA

Nina Čorak¹, Snježana Ramić^{1,6}, Mihaela Gaće², Iva Kirac^{3,6}, Ivana Čelap⁴, Tomislav Orešić^{5,6}, Ivan Milas^{5,6}

¹Odjel za onkološku patologiju, Zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

²Medicinska biokemija u onkologiji, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

³Odjel za kiruršku onkologiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁴Odjel za medicinska istraživanja i nove tehnologije, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁵Odjel za onkoplastičnu kirurgiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁶Genetičko savjetovalište, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Otprilike 5-10% svih dijagnosticiranih slučajeva raka uzrokovano je patogenim varijantama gena koji su naslijeđeni od jednog ili oba roditelja. Donedavno su se za utvrđivanje patogenih varijanti koristile dijagnostičke metode koje testiraju nasljedne promjene u jednom ciljanom genu od interesa. Razvojem sekvenciranja nove generacije (NGS) olakšana je simultana analiza genskih varijanti za širok spektar gena. Upotrebom multigenskih panela prilagođenih za sekvenciranje gena povezanim s nasljednim rakom omogućena je preciznija procjena rizika od oboljenja, povrata bolesti i odgovora na ciljanu terapiju. Svrha ove studije bila je prikazati prve rezultate Genetičkog onkološkog savjetovališta Klinike za tumore, nakon uvođenja NGS testiranja.

Tekuće godine u našem laboratoriju su testirane 222 osobe koje imaju osobnu ili obiteljsku povijest obolijevanja od malignih bolesti, među kojima su najzastupljeniji karcinomi dojke, karcinomi jajnika i kolorektalni karcinomi. U svrhu analize gena povezanih s nasljednim predispozicijama za rak koristili smo sekvenciranje nove generacije. Genomska DNA izolirana iz periferne krvi pacijenata te je korištenjem Illumina NGS tehnologije provedeno sekvenciranje egzonskih regija 113 gena obuhvaćenih TruSight panelom za nasljedni rak. Za provođenje istraživanja korištena je oprema nabavljena kroz infrastrukturni znanstveni projekt „Modernizacija i proširenje znanstveno-istraživačke djelatnosti Kliničkog zavoda za kemiju pri KBC Sestre milosrdnice“ (KK.01.1.1.02-0014) Europskoga fonda za regionalni razvoj.

Na osnovu sakupljenih podataka pokazali smo da 38% ispitanika nosi patogene genske varijante. Primjetan udio testirane populacije (60%) nositelji su varijanti nepoznatog značaja (VUS). Među patogenim varijantama najveći udio čine patogene varijante gena *BRCA1* (30%), *BRCA2* (13%), *CHEK2* (11%), *MUTYH* (6%), *CTRC* (4%) i *APC* (4%), dok su varijante nepoznatog značaja najčešće detektirane u genima *RET* (6%) i *RUNX1* (6%). Povrh toga, u našoj kohorti pronašli smo nove patogene varijante koje do sad nisu opisane u relevantnim bazama podataka.

Ovi rezultati upućuju na važnost genetskog testiranja pacijenata s obiteljskom anamnezom koja upućuje na nasljedna maligna oboljenja i omogućava personalizirani pristup prevenciji i liječenju raka. Genetičko onkološko savjetovanje i testiranje postaje integralni dio sveobuhvatne onkološke skrbi.

Ključne riječi: sekvenciranje nove generacije, nasljedni rak, patogene varijante gena, varijante gena nepoznatog značaja, *BRCA1*, *BRCA2*

IZRAŽENOST PD-L1 U TESTIKULARNIM TUMORIMA ZAMETNIH STANICA SA SPONTANOM REGRESIJOM

Ivan Novak¹, Miro Tomić², Silvija Mašić³, Borislav Spajić², Božo Krušlin^{3,4}, Monika Ulamec^{3,4}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

³ Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁴ Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Uvod: Spontana regresija testikularnih tumora zametnih stanica dobro je poznat fenomen s definiranim histološkim kriterijima. Međutim, precizan mehanizam odgovoran za tumorsku regresiju i dalje je nepoznanica. Eksprimiranost PD-L1 molekule u tumorima zametnih stanica testisa sa spontanom regresijom do sada nije ispitivana te je stoga cilj našeg rada bio istražiti njezinu ekspresiju u tumorskim stanicama te u intra/peritumorskim limfocitima u kontekstu predložene poveznice između imunskog odgovora i spontane regresije. **Materijali i metode:** U uzorku od ukupno 356 testikularnih tumora zametnih stanica iz desetogodišnjeg perioda (2011-2021) arhivskih podataka Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak detektirano je 5 pacijenata s potpunom regresijom te 6 s djelomičnom regresijom. Uz skupinu pacijenata s područjima regresije iz arhive je preuzet i materijal od 20 pacijenata s dijagnozom čistog seminoma te 20 miješanih tumora zametnih stanica. Provedena je analiza patohistoloških obilježja prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije te semikvantitativna imunohistokemijska analiza ekspresije PD-L1 molekule u tumorskim stanicama, kao i u intra/peritumoralnim limfocitima. **Rezultati:** Negativna reakcija s PD-L1 protutijelom utvrđena je u svim slučajevima s potpunom regresijom, sa statistički značajnom razlikom u usporedbi s ostale 3 tumorske skupine. S druge strane, u 6 slučajeva tumora s djelomičnom regresijom detektirana je pozitivna reakcija u intra/peritumorskim limfocitima, no bez statistički značajne razlike u odnosu na čiste seminome te miješane tumore zametnih stanica. PD-L1 pozitivni limfociti značajno su češće obilježje čistih seminoma u usporedbi s miješanim tumorima zametnih stanica ($p=0.004$) te je utvrđena pozitivna korelacija između seminomske komponente i proporcije PD-L1 pozitivnih limfocita s Kendallovim Tau-b koeficijentom 0.626 i p vrijednošću <0.001 . Tumorske stanice obojile su se s PD-L1 protutijelom ukupno u 3/20 slučajeva miješanih tumora zametnih stanica, pri čemu se radilo o stanicama komponente embrionalnog karcinoma. U 4/6 slučajeva s djelomičnom regresijom pronađena je rezidualna seminomska komponenta, a u preostala 2 slučaja komponenta embrionalnog karcinoma. **Zaključak:** PD-L1 pozitivni limfociti nespecifično su obilježje testikularnih tumora zametnih stanica s djelomičnom spontanom regresijom. Odsutnost PD-L1 pozitivnih limfocita u tumorima s potpunom regresijom upućuje na njihovu moguću aktivnu ulogu u procesu regresije s najjačim potencijalom u tumorima testisa koji sadrže tkivo seminoma. Nužna su daljnja istraživanja u svrhu potvrde PD-L1 pozitivnih limfocita kao dijela izvršnog mehanizma ili tek pasivnih promatrača procesa spontane regresije testikularnih tumora zametnih stanica.

Ključne riječi: tumori zametnih stanica, testis, spontana tumorska regresija, PD-L1, limfociti

WHAT CAN WE LEARN FROM NANOMECHANICAL BIOMARKERS ABOUT CANCER AGGRESSIVENESS AND PERSONALIZED TREATMENT?

Nenad Kunac, MD

University Hospital Center Split
Department of Pathology Forensi Medicine and Cytology

Abstract type: Oral presentation

Nanotechnology, which involves controlling matter at the tiniest scale, is capable of creating unique structures and devices which find use in cancer research and oncology. These structures, in combination with molecular discoveries, can provide tools needed to develop advanced diagnostics, treatments, and preventive measures for cancer.

Nanotechnology is about working with materials and structures at an incredibly small scale, ranging from about 1 to 100 nanometers as defined by the U.S. National Nanotechnology Initiative (NNI). At this level, matter behaves in special ways that can be harnessed for specific purposes. These tiny structures can be used on their own or integrated into larger systems, offering great possibilities in cancer research and healthcare.

Nanotechnology has the potential to significantly improve cancer diagnosis and treatment. Although scientists and engineers started exploring these technologies only in the 1980s, there has been significant progress in using nano-based therapies and diagnostics in the clinic, with many more interventions in development.

This emerging and exciting field unites scientists from diverse disciplines, including physicists, chemists, engineers, information technologists, computer scientists, mathematicians, material scientists, and biologists. Nanotechnology finds applications in nearly every area of life, such as electronics, magnetism, optics, information technology, materials development, and biomedicine. Already, nanotechnology-based structures and devices are fueling numerous innovative applications in various fields, including the realm of medicine.

The development of nanotechnology provides a new way for biomedicine. Based on the unique physical and chemical properties of nanomaterials, the novel biosensor based on bio-nanotechnology can be used for early diagnosis and therapy of tumors. Nowadays, the application of nanomedicine is mainly focused on the following points: tissue engineering and regenerative medicine, the accurate diagnosis and real-time monitoring of the disease, novel imaging and analysis techniques, and multifunctional drug delivery system and targeting therapy. Nanotechnology will provide effective means for accurate diagnosis and treatment of cancer.

Keywords: bio-nanotechnology; diagnosis; treatment; tumor.

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY AS A CAUSE OF ACUTE RENAL FAILURE

Ana Dunatov Huljev¹, Danica Galešić Ljubanović², Merica Glavina Durdov¹

¹Department of Pathology University Hospital of Split, Split, Croatia, ²School of Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Tip sažetka: Oralna prezentacija

Acute renal failure (ARF) is an emergency condition that requires hospitalization and is caused by pre-renal, renal or post-renal reasons. Causes of renal ARF include glomerular diseases (rapidly progressive GN), tubulointerstitial disease (acute tubular damage and acute interstitial nephritis) and blood vessel diseases - malignant hypertension, vasculitis and thrombotic microangiopathy (TMA). TMA includes typical and atypical hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), conditions characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and consequent damage to various organs. Although HUS is more common in children and affects the kidneys more often, and TTP is more common in adults and affects the CNS, sometimes the symptoms of the mentioned diseases overlap, and their manifestations depend on the distribution of microangiopathy.

The cause of typical HUS is the Shiga toxin of the *E. coli* bacteria. The disease begins suddenly with profuse diarrhea, hematemesis, melena, oliguria and hematuria. It is one of the main causes of ARF in children. It requires dialysis and supportive therapy and usually has a good prognosis.

Atypical HUS is less common, and can be caused by non-enteric infections, radiation, cytostatics, malignant tumors, disorders in pregnancy (preeclampsia) and disorders of activation of the complement system by alternative pathways. The onset of atypical HUS is sudden, without diarrhea, and the outcome is significantly worse than in typical HUS, with a mortality of 20%. Treatment requires plasmapheresis, and more recently, a monoclonal antibody to the C5 component of complement.

Today, it is known that the cause of TTP is an acquired or hereditary deficiency of the protease ADAMTS13. TTP begins suddenly, with predominant involvement of the CNS. Without plasmapheresis therapy, it usually has a quick fatal outcome.

The pathogenetic basis of TMA is endothelial damage that causes the release of von Willebrand multimers, the activation and aggregation of platelets and the formation of thrombus.

Histologically, mucoid thickening of the intima with or without thrombosis can be seen in the renal arteries, and in the glomeruli, endothelial cell edema with GBM doubling, mesangiolysis and microthrombi in the capillary lumen. Immunofluorescence is negative. In EM, the endothelium in the glomeruli is detached from the GBM and the subendothelial space is expanded and filled with pale fibrillar material.

In pathological practice, TMA is rare and is found in renal biopsies of patients biopsied due to sudden, clinically unclear loss of renal function. In our practice, we have had several cases of TMA, one of which we present here. This is a 37-year-old patient with atypical HUS who manifested with high blood pressure and acute renal failure, mild thrombocytopenia and significant anemia without schistocytes. According to the medical history, the patient used psychoactive substances and received the vaccine against COVID several times (about 50 times). In the histological picture, there are arteries with mucoid thickening of the intima and arterioles with thrombosis and necrosis of the wall and ischemic changes of the glomeruli. The patient is treated as end-stage renal disease and is on hemodialysis.

Although it is a rare entity, it is important to recognize it in time, because it is an emergency, and therapeutic modalities enable recovery.

Keywords: thrombotic microangiopathy (TMA), acute renal failure (ARF), endothelial damage

POORLY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA (PDTC)

Ana Paparella Karaman¹, Valdi Pešutić-Pisac¹

¹ University Hospital Center Split, Split, Croatia

Abstract type: Poster.

Abstract:

We present a case of a 42-year-old male, who recently noticed a nodule in projection of right thyroid lobe. His past medical history is unremarkable, and his sister suffers from Hashimoto's disease.

All laboratory results of thyroid hormones were within reference intervals. An ultrasound of the front region of the neck shows an isoechoic thyroid gland. The right lobe is enlarged with moderately hypoechoic nodes, predominantly homogeneous in structure, limited from the environment by a thin hyperechoic edge, peripherally increased vascularization, measuring approx. 32x23x19.9 mm more caudal, and 31x29x28 mm in the isthmus. An isoechoic node of 18x16x13 mm is pressed between them. The left lobe has a homogeneous structure. No pathological formations or lymphadenopathy are described in the neck.

A diagnosis of oncocytic neoplasm was made on needle aspiration cytology of all three nodes in the right lobe. Subsequently, the patient underwent a right lobe lobectomy.

On gross examination the specimen thyroid measured 6.5x5.5x4.5 cm. Cut section was beige-mahogany in color, separated by connective septa with macroscopically visible necrosis with a diameter of 2 cm, which looks like the result of cytological punctures.

Microscopically, extensive tumor tissue is seen within the remnants of normal thyroid tissue. The tumor consists of solid sheets and nests of atypical, predominantly oncocytic, cells exhibiting marked pleomorphism, high N/C ratio, mitoses (3/mm²) and prominent nucleoli. Areas of anaplasia are focally seen. Extensive vascular invasion (>4 blood vessels) and areas of tumor necrosis are present. The tumor was extending beyond the capsule, but not extrathyroidal. All 7 (0/7) lymph nodes were negative for tumor deposits.

Based on the morphology and diagnostic criteria, a diagnosis of PDTC was made.

In the terms of morphology and prognostic standpoint, poorly differentiated thyroid carcinoma lies intermediately between indolent well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC) and lethal anaplastic thyroid carcinoma (ATC). Due to its rarity and previous equivocal diagnostic criteria, PDTC is a diagnostic challenge. It is therefore important to differentiate and recognition of this histologic variant for appropriate management and better prognosis.

Keywords: thyroid, PDTC, oncocytic neoplasm, FNAC.

HOW TO APPROACH SPECIMENS (HISTOLOGICAL, CYTOLOGICAL, LIQUID) FROM A BIOLOGIST'S PERSPECTIVE

Marija Milavić¹, Gordana Bubanović^{1, 2}, Marina Cindrić², Marija Čuček², Ivana Furčić¹, Tena Gržan², Diana Hrg¹, Kate Ivković², Ivona Kaloper Lovreković¹, Sania Kuzmac^{1, 2}, Sunčana Sikirić¹, Snježana Dotlić^{1, 2}, Marijana Ćorić^{1, 2}, Sven Seiwerth^{1, 2}

¹Institute of Pathology, School of Medicine, University of Zagreb

²Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb

Abstract type: Oral presentation

Modern pathology can no longer be imagined without laboratory dedicated to molecular pathology analyses. The challenges that this laboratory has to overcome are various types of analyses, deadlines, and special challenges that are represented by various sample types that require a specific approach.

Analyses of various solid tumors are done in our molecular pathology laboratory: lung cancer, colorectal cancer, central nerve system tumors, ovarian cancer, melanoma and breast tumor and differentsarcomas. We perform molecular testing using different methods such as qPCR, RT-PCR, (massive parallel) sequencing, FISH, and on different samples: FFPE tissues, fresh tissues, cytology smears, blood and bone marrow. Special attention is given to the macroscopic examination of the material received, followed with microscopic evaluation of FFPE tissue samples and cytological samples by experienced pathologists and cytologists who provide us with important information about the sample area rich with tumor cells and also different specificities of the material. The general rule for (molecular analysis) sample quality is: garbage in, garbage out. That means that samples of poor quality often produce numerous technical and analytical problems that leads to delays in reporting or even disables molecular reports. While certain errors in preanalytical processing, manipulation or even sample delivery can cause (irreparable) damage of the material, some sample types are generally demanding. Also, we have to have in mind the method we are about to use for a particular analysis and its limitationsand possible pitfalls.

The sample type, its appearance, test required and the technology used – all this is considered during molecular testing, and good cooperation and continuous education of all people involved in procedures are extremely important. Only if we ensure high-quality work of the molecular pathology laboratory we can provide precious diagnostics, prognostics and predictive data for our patients.

Keywords: molecular pathology, molecular testing, samples

MOLECULAR DIAGNOSTICS OF ADULT GLIOMAS AT UHC ZAGREB

Marina Cindrić¹, Ivana Furčić², Tena Gržan¹, Diana Hrg², Ivona Kaloper Lovreković², Sunčana Sikirić², Ivana Brnadić¹, Antonia Jakovčević^{1 2}, Kamelija Žarković^{1 2}

¹Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb

²Institute of Pathology, Laboratory for Molecular Pathology, School of Medicine, University of Zagreb

Abstract type: Poster

Molecular diagnostics became obligatory for the Central Nervous System (CNS) tumor classification after the WHO published the Classification of Tumors of the CNS in June 2021.

This Classification emphasizes the importance of integrated diagnosis based on histology, immunohistochemistry and molecular analyses. To reflect these changes, the European Association of Neuro-Oncology (EANO) updated its guidelines for the management of adult patients with gliomas and gave diagnostic algorithm for the integrated classification of the major diffuse gliomas in adults.

The Laboratory for Molecular Pathology recognized this integrated approach and immediately implemented in daily routine previously validated new diagnostic methods and protocols according to the new WHO Classification and EANO Guidelines.

To the standard fluorescence in situ hybridization (FISH) diagnostics protocol that included the determination of 1p/19q codeletion status we added the new obligatory markers: *CDKN2A* homozygous deletion, *EGFR* amplification, and gains and/or losses of chromosomes 7 and 10.

Also, we have setup and validated the Sanger sequencing method for the detection of hot-spot mutations in *IDH1*, *IDH2* and *p-TERT* genes as well as the methylation specific – multiplex ligation probe amplification (MS-MLPA) method for the determination of *MGMT* methylation status. All methods became the standard protocol in the molecular diagnostics of CNS tumors in our Laboratory in summer 2021.

During 2021. our Laboratory performed a total of 322 analyses on 158 patients, of which 144 analyses requested only the 1p/19q codeletion status, and 178 analyses included newly implemented markers. In 2022. these numbers increased to a total of 692 analyses on 180 patients, of which only 163 analyses requested determination of 1p/19q codeletion status, while remaining 429 analyses included various novel markers. Altogether, since the implementation of molecular analyses, we have identified: 49 patients (out of 307) with 1p/19q codeletion, 31 (out of 78) with *EGFR* amplification, 16 (out of 68) with homozygous deletion of *CDKN2A*, 21 (out of 32) with gains of chromosome 7, 14 (out of 27) with losses of chromosome 10, 17 (out of 199) patients with *IDH1* or *IDH2* mutations, 54 (out of 96) patients with mutations in *p-TERT*, and 89 (out of 184) patients with methylated *MGMT* promoter.

Here we present in more details the methods used, the troubleshooting of samples and methods that allowed us to adopt rapidly to the new updated Classification.

Keywords: molecular markers, adult glioma, molecular pathology

EXPERIMENTAL MOLECULAR PATHOLOGY - POTENTIAL IN DIAGNOSTICS

Sunčana Sikirić¹, Marina Cindrić², Sven Seiwerth¹

¹ University of Zagreb, School of Medicine, Croatia

² University Hospital Centre Zagreb, Croatia

Abstract type: Slide seminar

The ever changing field of experimental pathology is a source of innovation and holds potential for new diagnostic options. However, today there are many methods to choose from when conducting scientific experiments so it is crucial to properly weigh the pros and cons of each if we want to bridge the gap between research and clinical implementation.

One such method that is a great source of experimental data but can also be used in personalised medicine is cell culturing. As a method of growing live cells *in vitro*, cell culture can be used as one of the ways to test the therapeutic response of a specific patient since each cell type has unique characteristics that impact their viability, growth and function.

So far, our scientific endeavours have mostly been aimed towards cancer research. It is known that tumor-derived cells (line) largely preserve the genomic signature of the primary tumors, from which they were sourced, so data obtained using such cell lines is highly predictive of subsequent clinical outcomes. However, there are certain limitations to this claim. Monolayer cell lines often lack the rich heterogeneity of the tumor micro-environments while the use of 3D cell culture eliminates such limitations at the expense of higher cost and man-hours required. The possibility of cell-based tests for evaluating therapeutic efficacy can be helpful especially when the growing number of commercially available drugs for treatment of cancer is taken into consideration.

However, we do believe that our results can be applied towards other maladies. In cases of rare conditions or even when a proper diagnosis can't be established, cell culture can provide data.

Although cell cultures have many strengths and limitations, no single method unequivocally proves therapeutic efficacy. It is important to construct clear and precise protocols and employ various methods to ensure accurate and reliable results.

Keywords: cell culture, tumor-derived cell lines, personalised medicine



Sažeci/ Summaries

Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu

Non members

IN THE POST-PANDEMIC ERA OF COVID: EPIDEMIOLOGICAL COUNTERMEASURES AND THE POTENTIAL OF „MALIGNANT DISEASES EPIDEMIC“

Ivana Pavić

University Hospital Centre Sestre Milosrdnice, Zagreb, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract

Aim: Predictions of newly diagnosed tumours for 2022 and 2023 were optimistic. A steady decline is predicted for colon, breast cancer, prostate, leukaemia, stomach cancer in both sexes and bladder cancer in men. Most cancers showed favourable predicted rates, except pancreatic cancer, which was stable in men in the EU (8.2/100 000) and increased by 3.4% in women in the EU (5.9/100 000).

Due to the pandemic, it is feared that all those who should have been diagnosed in that period were unnecessarily left out, and malignant diseases spread to each individual, having an impact on the overall outcome of treatment and overall survival. Such a scenario can be followed all over the world and is very worrying.

All the epidemiological measures taken during the pandemic had the goal of reducing the spread of the COVID-19 disease and the unprecedented level of mortality recorded in 2020. All the scenarios undertaken, with certain, sometimes dubious success, probably showed success regionally, and the excessive mortality in 2021 could not be explained by non-compliance with the recommended epidemiological measures due to the exceptional engagement of all institutions that protectively tried to reduce the effect of the epidemic on each individual.

The increase in newly diagnosed cancers in lower age groups in which the growth of solid tumours and galloping behaviour would not be expected, but was recently described in anecdotal cases, as well as the detection of extensive distribution throughout the body at the time of diagnosis, although solid tumours are expected to have a longer period of growth that would be detectable, and even sometimes up to 10 years.

Epidemiological interventions in the population that included the application of new methods of combating diseases, namely the use of mRNA platform, need to be considered more closely, since insufficient regulatory control, detected, during the manufacturing processes of these medical products was observed, proven and described at the world level, which also included sequencing those products. The discovery of fragments of E.coli, the double stranded plasmid DNA in which two promoters SV40 and T7 have been detected as well the genetic code for resistance to antibiotics (neomycin/kanamycin), all prohibited for human use based on the provisions of the European Medical Agency, are alarming informations.

Accordingly, the possibility of a prolonged inflammatory effect, a detected increase in IgG4 and the possibility of tolerating other possible infective biological agents, generating additional prolonged (long-term) pathological pro-inflammatory effect, as well as the presence of the SV40 promoter which enables entry into the cell nucleus and the potential damage by incorporation into areas where it can stimulate the production of pathological proteins, and generate the occurrence of other diseases, especially tumours.

This abstract was an attempt to investigate a new carcinoma diagnosed at the Department of Pathology that was diagnosed at two pathology work sites (University Hospital Centre (UHC) and University Hospital for Tumors (UHT)) in patients 55 years and younger using the search engine in the institutional IT system database.

Methods: The exclusion model was applied: skin cancer, melanoma, lymphoma, and leukaemia were excluded, and patients who had tumours in the previous period of 2020 and earlier were excluded.

The total group was divided into two groups; vaccinated against COVID-19 with at least one dose (or more) before the cancer was detected, and unvaccinated compared to the share of age-stratified groups according to Our World in Data of the Croatian population which received at least one dose.

The research hypothesis was that there is no difference between newly cancer-diagnosed patients in 2022 at the age of 55 and younger who received at least one dose of the vaccine against COVID-19

compared to the same population with the same parameters, who did not receive a single dose to refute the influence of vaccination on the possible occurrence of selected tumours.

Results: In total, by the end of 2022, according to Our World in Data, 57.6% of the total population in Croatia is considered to have received at least one dose. The median share of the population that received at least one dose is calculated; for 18-59 years was 61.32% and for 15-59 years was 55.34%, respectively. In monitoring the possible negative effects of the applied epidemiological measures during the pandemic, it is extremely important to monitor the outcomes based on the set possible outcome scenarios.

There are two scenarios in which it would be assumed that the epidemiological measures applied have no influence and then the proportion of vaccinated and unvaccinated newly cancer-diagnosed patients would have to be the same under the condition the total number in that group of cancers did not increase in comparison to the previous period, e.g. the year 2020 and earlier.

If it had a protective effect with the condition that the number of the total group population in the observed period is not greater than the previous one, the share of the vaccinated observed population would have to be lower.

The results showed an increased total number of new carcinoma-diagnosed in 2022 (in total, and by exclusion criteria), in comparison for example in 2021,

The third scenario meets the conditions of a higher total number in the group of newly cancer-diagnosed in the observed population stratified by age.

It is very important to note that the total number of newly diagnosed cancers increased in the observed period, and the larger share of the vaccinated population in newly diagnosed cancers (65%) shows an unusual mismatching share with the age-stratified shares in the population (for ages 18-59 of 61.32% or for ages 15-59 of 55.34%) as well those group is 45% higher in the total number of tumours in comparison to the group that received any dose.

Conclusion: This pronounced signal of the observed population requires us to investigate more closely the possible contamination of the medical products received in comparison to those who did not receive those medical products.

The probability that there is a greater number of genetic damages in the vaccinated group, or possible accumulated environmental damages that generated such a result before the medical product was administrated, given that it is an age-stratified group of 55 years and younger, is probably very small.

The entire Croatian population during the pandemic was subjected to the same epidemiological measures that included lockdowns, masks, disinfection, and distance keeping, and the differences were only in the application of an epidemiological measure, which is mRNA inoculation declared as a vaccine against COVID-19.

Larger studies with a larger number of people will have to show whether it is a random sample or whether this pattern can be repeatedly detected in all health institutions that are accredited for tumour diagnosing.

Keyword: COVID-19, epidemiological measures, mRNA platform, vaccine manufacturing regulations, malignant tumours, prohibited substances

Abstract published:

4th Multidisciplinary symposium with international participation of the Croatian Association for Primary Health Care of the Croatian Medical Association (HDPZZ HLZ), 18-20 November 2023, Vukovar, Croatia.

THE DIAGNOSTIC UTILITY OF CD200 IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Marina Ćurlin¹, Matea Radišić¹, Vlatka Ljubić¹, Dragana Karan-Križanac¹, Violeta Šoljić¹

¹Department of pathology, cytology and forensic medicine, University Hospital of Mostar, Mostar

Abstract type: Poster

Aim: The aim is to determine the diagnostic sensitivity and specificity of CD200 marker on B- cells, and determine expression (Medium Fluorescence Intensity, MFI) for all markers used in the panel in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with regard to other B-cell chronic lymphoproliferative disorders (B-CLPD).

Methods: A retrospective study was conducted at the Department of pathology, cytology and forensic medicine at the University Hospital of Mostar in the period from December 2019 to September 2023. The study included 81 patients who underwent cytological assessment of peripheral blood smears and/or bone marrow aspirates, or lymph node aspirates that were previously stained with May-Grunwald-Giemsa. The samples were stained with BD monoclonal antibodies directed against antigens CD45, CD19, CD3, CD43, CD38, CD5, CD10, CD20, CD23, CD79b, CD200, sIgM, kappa, lambda.

Immunophenotyping was performed using a six colors BD FACSCanto II (BD FACSDiva Software v6.1.3) Lymphocytes were selected on the CD45 sideways scatter area and averaged 100,000 events on Medium Flow Rate. Further analysis focused on B-cells. MFI was determined as a measure of expression intensity. The Mann-Whitney U test was used to determine the intensity of MFI expression in two groups. ROC analysis was used to determine the sensitivity and specificity of CD200 MFI in patients with CLL. Results are presented as median (M) and $P < 0.05$ was considered a statistically significant result.

Results: The results of the research showed that the diagnosis of CLL was confirmed in 65.4% of the subjects included in the research, while for 34.5% of the subjects, B-CLPD. The results further showed that 13.6% of subjects included in the second group has lymphoma B-unspecified, 8.6% follicular lymphoma (FL), 8.6% mantle cell lymphoma (MCL), 2.5% diffuse large lymphoma B cell (DLCL) and 1.2% of respondents hairy cell leukemia (HCL). In the diagnosis of CLL, restriction of kappa light chain was found in 67% of subjects, and 33% of them were lambda monoclonal.

The CD200 marker ($M = 3530$) had a statistically significant difference ($P < 0.0001$) and the highest MFI value in CLL compared to the same marker B-CLPD ($M = 1105$). Other markers in the diagnosis of CLL in relation to B-CLPD also showed statistically significant difference ($P < 0.05$), namely: CD79b ($M_{CLL} = 0.0$; $M_{B-CLPD} = 2097.0$); CD43 ($M_{CLL} = 2671.0$; $M_{B-CLPD} = 0.0$); CD23 ($M_{CLL} = 1127.0$; $M_{B-CLPD} = 0.0$); sIgM ($M_{CLL} = 258.5$; $M_{B-CLPD} = 1810.0$); CD5 ($M_{CLL} = 3023.0$; $M_{B-CLPD} = 1020.0$). The only marker that did not show statistical significance ($P = 0.2194$) within our panel is CD38 ($M_{CLL} = 0.0$; $M_{B-CLPD} = 0.0$).

Also, the results showed that the expression level of CD200 on B-cells is higher in the CLL group in relation to other markers of B-cells. The results of the ROC analysis showed a high diagnostic sensitivity and specificity of CD200 cells at the threshold value of $M = 1571.0$ (Sensitivity: 94.1; Specificity: 75.9; AUC= 0.839)

Conclusion: Based on the results obtained in this study, the conclusion is that CD200 can be a useful diagnostic marker in B-CLPD. Furthermore, the high diagnostic specificity and sensitivity points to the conclusion that it can be used to differentiate the diagnosis of CLL in relation to other entities, and the addition of CD200 as a routine marker in flow cytometry analyzes for a panel of B-CLPD can be recommended, but further studies are necessary to confirm the role of CD200 as a prognostic indicator in CLL.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, flow cytometry, B-cell chronic lymphoproliferative disorders, CD200

CASE REPORT: APOCRINE FIBROADENOMA AS A RARE LESION ON THE FACE

Petra Tomić, Dragana Karan-Križanac, Joško Petričević, Maja Barbarić, Marija Čolak, Ivica Raguž,

Clinical Department of Pathology, Cytology and Forensic Medicine, University Clinical Hospital Mostar

Abstract type: Poster

Apocrine fibroadenoma (AFA) is a rare neoplasm, benign entity found on the breast but rarely seen at other sites. Several studies have documented cases in extramammary sites including the prostate, gallbladder and anogenital region, but there have been only a few cases of an AFA located on the skin of other parts of the body. The anogenital region is the most common site for apocrine fibroadenoma and is exclusive among women. The case report describes an AFA occurring on the face of a 35-year-old man and discusses its possible histopathogenesis. A man presented with a nodule above his upper lip, 1 cm in diameter that had been slowly growing for several years with a recent rapid enlargement after an injury. The patient reported skin problems associated with rashes and a skin allergy present since childhood. A solid, grey and white, hard to touch mass was received at the histopathological laboratory after excision. The patient has subsequently been well with no clinical recurrence of the lesion. Hematoxylin and eosin-stained sections showed a well-circumscribed nodule composed of numerous tubular, cystic, and partially branching structures. The tubular structures lined by two rows of epithelium that connect consistently with follicular and distorted infundibula. The stromal component of AFA consists of fibrous tissue arranged concentrically around cords and tubules of epithelial cells. In some areas, the stroma is markedly sclerotic, whereas in others it is myxoid. The fibrous stroma contains abundant mucin as well as a sprinkling of inflammatory cells and mast cells. No cytologic atypia or necrosis were found in the epithelial component of the neoplasm. Immunohistochemical stains for pan-cytokeratin antibody (AE1/AE3) show positive staining, but S-100 protein show negative staining. The origin of these tumors on the face is still unknown. AFA occurs almost exclusively in women, on the area of the perineum and around the anus, but their formation is explained by the fact that they develop from cutaneous mammary-like sweat glands of the anogenital region. According to the literature, these tumors appear on other sites as well, due to the transformation of sweat glands into mammary-like glands. In conclusion, with the above-mentioned, this type of tumor is a rare variant of a benign apocrine sweat gland tumor.

Keywords: apocrine fibroadenoma, sweat glands, histopathology, male patient, face

THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF BRONCHIAL BRUSHING AND IMPRINT CYTOLOGY FOR THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER USING NON-GUIDED FLEXIBLE BRONCHOSCOPY

Ivica Raguž¹, Violeta Šoljić¹, Josip Mišković², Maja Barbarić¹, Petra Tomić¹

¹Clinical Department of Pathology, Cytology and Forensic Medicine, University Hospital Mostar, Mostar, Bosnia and Herzegovina

²Clinical Department of Surgery, University Hospital Mostar, Mostar, Bosnia and Herzegovina

Abstract type: Poster

Aim: The goal of our study was to assess the sensitivity, specificity, positive, and negative predictive value of bronchial brushing and imprint cytology and their usefulness in the diagnosis of lung cancer using non guided flexible bronchoscopy.

Materials and methods: This study was conducted at the Department of Pathology, Cytology and Forensic Medicine, University Hospital Mostar. Data were collected from the archives in the period from January 2016 to December 2020 and data for 1936 patients were retrieved. A selection of 508 patients that had a pathohistological and/or cytological confirmation of lung cancer were included in this study. Samples were obtained by flexible fiberoptic bronchoscopy. Brushing specimens were obtained with a sterile, single-use brush that was enclosed within a catheter sheath and after that bronchial washing was conducted. Tissue sampling techniques were obtained using forceps endobronchial biopsy and transbronchial biopsies. Cytology and histopathology slides were viewed independently by different clinical cytologists and pathologists.

Results: Using histopathological findings as the 'golden standard' for lung cancer diagnosis we have found a statistically significant degree of concordance between cytology and pathology. 107 patients were cytological positive for lung cancer, while they were pathologically negative. Upon further investigation into their medical history we found the following results: in 69 patients, lung cancer was already suspected by some other method (radiological/CT imaging or an atypical finding during bronchoscopy) and the cytological confirmation of atypical cells was enough to start the surgical or oncological treatment of the patient, while 38 patients either had false positive cytological reports or the patient had passed away before a histopathological biopsy could be performed. 50 patients had a positive histopathological lung cancer diagnosis without a cytological confirmation. Bronchial brush had shown a specificity of 99.78%, sensitivity of 78.03%, positive predictive value of 98.79%, and negative predictive value of 95.19%. Imprint cytology had a sensitivity of 96.66%, specificity of 99.78%, positive predictive value of 99.31%, and negative predictive value of 98.91%.

Conclusion: In our research bronchial brush and imprint cytology were shown to be useful methods for the diagnosis of lung cancer and should be considered in clinical centers where biopsy samples can only be obtained using non guided flexible bronchoscopy or where endobronchial ultrasound bronchoscopy is not available.

Keywords: lung cancer, cytology, pathology, bronchial brush, non-guided flexible bronchoscopy



Sažeci/ Summaries

Hrvatskog društva za kliničku citologiju

„ASTRAHANSKA” POZADINA KOD ALVEOLARNOG RABDOMIOSARKOMA KAO DIJAGNOSTIČKI IZAZOV: PRIKAZ SLUČAJA

Martina Murković^{1,2}, Irena Seili-Bekafigo^{1,2}, Ita Hadžisejdić^{1,2}, Nives Jonjić^{1,2}, Koviljka Matušan Ilijaš^{1,2}

¹ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Cilj rada je prikazati rijedak slučaj alveolarnog rabdomiosarkoma s istaknutom „astrahanskom” pozadinom u citološkim razmazima obojenim po May-Grünwald-Giemsu. „Astrahanski” ili tigroidni aspekt je izraz kojim se opisuje pozadinska prisutnost bazofilnog, pjenušavog, retikulinskog materijala. Najčešće se nalazi u punktatima primarnog i metastatskog seminoma, te čini jedan od dijagnostičkih kriterija, a izuzetno rijetko može se naći i u drugim tumorima.

Prikazan je slučaj 13-godišnjeg pacijenta koji se inicijalno javio na Kliniku za dječju kirurgiju zbog mekotkivne tvorbe desnog gluteusa. Ultrazvučno se vidjela vretenasta, hipoehogena, inhomogena, mekotkivna tvorba veličine 83x27 mm. U citološkim uzorcima punktata tumora nađene su brojne maligne stanice plazmacitoidnog izgleda te bazofilna „astrahanska” pozadina što je diferencijalno dijagnostički prvenstveno upućivalo na seminom. Uzeta je biopsija i materijal je proslijeđen na patohistološku analizu. Histološki se radilo o tumoru građenom od nakupina i tračaka tumorskih stanica oskudnih citoplazmi i okruglastih jezgara bez jasno vidljivih nukleola, a poneke nakupine su poprimale alveolarni izgled. Imuhistokemijski tumor je bio miogenin, desmin i CD56 pozitivan, a molekularnom analizom je utvrđen PAX/FKHR fuzijski gen čime je postavljena konačna dijagnoza alveolarnog rabdomiosarkoma. Primjenjena je kemoterapija i radioterapija nakon čega je ultrazvučno verificirana potpuna regresija tvorbe. Iako vrlo rijetko, „astrahanski” aspekt u pozadini citoloških razmaza može se naći i kod nekih drugih malignih neoplazmi bilo epitelnog (karcinomima) ili mezenhimalnog (sarkomima) porijekla pa tako i u rabdomiosarkomu kao što je to bilo u ovom slučaju. Ovim prikazom želi se istaknuti mogućnost ispomoći „astrahanske” pozadine u dijagnostici prvenstveno seminoma i njemu srodnih tumora (germinoma, disgerminoma), ali iako u rjeđim slučajevima i brojnih drugih neoplazmi.

Ključne riječi: citologija, alveolarni rabdomiosarkom, „tigroidna” pozadina, diferencijalna dijagnoza

CEREBROSPINAL FLUID INFILTRATION WITH SYSTEMIC ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA

Žana Besser Silconi¹, Biljana Jelić Puškarić², Frederic-Ivan Silconi³, Loredana Labinac¹, Slavko Gašparov²

¹ Department of Pathology and Cytology, Pula General Hospital, Pula, Croatia

² Department of Pathology and Cytology, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia

³ Department of Neurology, Pula General Hospital, Pula, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is an infrequent form of non-Hodgkin lymphoma determined by the expression of CD30 with different clinical characteristics in its presentation. The majority of patients with ALCL are in an advanced stage of the disease at the time of diagnosis but rarely with a leptomeningeal or central nervous system (CNS) infiltration. Epidemiology of ALK+ ALCL accounts for approximately 3% of adult non-Hodgkin lymphomas and 10-20% of childhood lymphomas. ALK+ ALCL is most frequent in the first three decades of life and shows a male predominance, with a male-to-female ratio of 1.5:1. Most cases reported in literature are primary CNS ALCLs. We present a young patient with widespread systemic ALK+ ALCL and a secondary CNS involvement verified by cytological examination of the cerebrospinal fluid (CSF).

A 39-year-old woman came to the hospital with pain and lump in right inguinal region with on and off fever for one month. Contrast-enhanced computed tomography of the thorax and abdomen revealed bilateral cervical, axillary, mediastinal, retroperitoneal and inguinal nodes along with mild hepatomegaly and bilateral pleural effusions. The cervical node biopsy showed total replacement of architecture by a population of large polymorph atypical lymphoid cells, immunohistochemically stained positive with CD30, CD4, CD7 and ALK, so a diagnosis of ALK+ anaplastic large cell lymphoma (common type) was confirmed. The proliferative index Ki 67 was 90%. Peripheral blood and bone marrow examination showed no evidence of tumour infiltration. The patient received induction chemotherapy CHOEPx1 and BV-CHEPx1. After one cycle of chemotherapy, the patient had complained of severe headache and vomiting. Contrast-enhanced computed tomography of the brain did not reveal any significant findings but brain magnetic resonance imaging delineated intracerebral lesions and focal leptomeningeal enhancement so a secondary CNS lymphoma is considered and CSF examination was advised. The cytocentrifuge preparation of the CSF showed large atypical lymphoid cells with marked pleomorphism and nuclear irregularity, immunocytochemically stained positive with CD30, CD7 and ALK partially as a prove of infiltration by ALCL.

Involvement of the CNS by systemic ALCL is a rare event but establishing a diagnosis of CNS infiltration has a substantial prognostic and therapeutic significance so this case emphasizes the importance of examination of cerebrospinal fluid in lymphoma patients with neurological symptoms.

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, cerebrospinal fluid, cytology

Published: Besser Silconi Ž, Jelić Puškarić B, Silconi F-I, Perić D. Secondary central nervous system involvement in systemic ALK+ anaplastic large cell lymphoma: a case report. RAD Croatian Academy of Sciences and Arts - Medical Sciences, 2023; Vol 556 (62-63):104-109.

MOLEKULARNA PATOLOGIJA ILI MOLEKULARNA CITOLOGIJA? JE LI UOPĆE VAŽNO? – PRIKAZ SLUČAJA

Ivan Švagelj¹, Andrea Šumanović¹, Ksenija Drageljević², Željka Perković¹, Sandra Nekić³, Mirta Vučko¹, Marija Čuček⁴, Sania Kuzmac⁴

Institucije:

¹ Odjel za patologiju i citologiju, Opća Županijska Bolnica Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska

² Odjel za ginekologiju, Opća Županijska Bolnica Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska

³ Odjel za patologiju, Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

⁴ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Tip sažetka: Usmena prezentacija

Sažetak:

Serozni adenokarcinom visokog stupnja najčešći je i najsmrtonosniji maligni tumor jajnika s vrlo visokom smrtnošću s obzirom da se u oko 80% slučajeva otkriva u FIGO 3 ili 4 stadiju. Iako pozitivan citološki nalaz ascitesa ili pleuralnog izljeva može biti prvi znak kako se radi o navedenoj bolesti, uobičajena je praksa da se konačna dijagnoza postavlja na temelju patohistološke dijagnoze iz biopsije dobivene invazivnom obradom pacijentice. Iznimno, moguće je započeti liječenje na temelju citološkog nalaza, ali samo uz imunohistokemijsku potvrdu dijagnostičkih markera na staničnom bloku. Stanični blok je metoda u kojoj se citološki uzorak uklapa u parafinski blok i dalje obrađuje klasičnim histološkim metodama do gotovog preparata te kao takav stoji na granici između citologije i patologije. Kao i kod ostalih malignih bolesti, točna dijagnoza je zaglavni kamen liječenja, a osim dijagnostičkih markera koji se koriste pri dijagnozi, u slučaju seroznog karcinoma visokog stupnja važno je učiniti genotipizaciju *BRCA1* i *BRCA2* gena radi odabira optimalnog liječenja.

U ovom radu prezentiramo slučaj 58-godišnje pacijentice koja se javila u Objedinjeni hitni prijem radi napada suhog kašlja bez povišene tjelesne temperature, a koji traje tjedan dana. Između ostalog, dodatnom obradom je napravljen RTG pluća na kojem se detektira veći pleuralni izljev lijevo te je pacijentica hospitalizirana. U sklopu terapijske i dijagnostičke obrade, navedeni izljev je evakuiran, a dobiveno je oko 1800 mL smeđeg sadržaja koji je dijelom poslan i na citološku analizu kojom se utvrdi da se radi o metastazi adenokarcinoma. Posljedično navedenom, prema protokolu, od ostatka poslanog uzorka (rezerve) pristupi se izradi staničnog bloka. U međuvremenu pacijentica obavlja pregled ginekologa koji evakuira ascites u kojem se citološkom analizom nalazi morfološka slika jednaka onoj iz pleuralnog izljeva. Također, dospijeva i nalaz CT-a na kojem se ne diferenciraju lezije na plućima i debelom crijevu, dok se za adneksa navodi da se ne mogu diferencirati. Na uzorcima staničnog bloka iz pleuralnog izljeva, morfološkom analizom nalaze se brojne atipične epitelne stanice vakuoliziranih citoplazmi, pojedinačno i u papilarnim nakupinama s izraženim psamomskim tjelešcima, a koje su imunohistokemijski difuzno pozitivne na Ber-EP4, CK7, WT-1, p53 i p16, djelomično pozitivne na ER, a negativne na kalretinin, CK20, CDX-2 i TTF-1, dok proliferacijski indeks (Ki-67) iznosi oko 70%. S obzirom na navedeno, postavlja se dijagnoza seroznog adenokarcinoma visokog stupnja, a pacijentica se prezentira na multidisciplinarnom timu koji postavlja indicaciju za onkološko liječenje kemoterapijom (PCarbo) te potražuje upućivanje uzorka na molekularnu analizu potrebnu za odabir pacijentice pogodnih za terapiju inhibitorima PARP kinaza. Na istom uzorku staničnog bloka, s udjelom od 90% tumorskih stanica, uspješno je provedena analiza svih eksonskih sekvenci *BRCA1* i *BRCA2* gena pri kojoj nisu pronađene klinički značajne promjene jedne baze i male insercije/delecije u eksonskim sekvencama zastupljene u više od 5% amplikona što ne kvalificira pacijenticu za terapiju inhibitorima PARP kinaza. Nakon 4 ciklusa kemoterapije, pacijentici je, u sklopu sekundarne citoredukcije, učinjena radikalna histerektomija s obostranom adneksetomijom na kojoj se potvrdi dijagnoza seroznog adenokarcinoma visokog stupnja na serozni uterus, površini oba jajnika te u stijenci i lumenu desnog jajovoda.

Ovaj slučaj prikazuje kako se točna (cito-patohistološka) dijagnoza seroznog karcinoma visokog stupnja u određenim slučajevima može postaviti bez potrebe za dodatnom invazivnom obradom i to metodom staničnog bloka dobivenog evakuacijom izljeva, a nadopunjenog dodatnim setom odabranih

dijagnostičkih imunohistokemijskih biomarkera. Osim toga, isti tip uzorka pogodan je i za genotipizaciju *BRCA1* i *BRCA2* gena koja je potrebna za odabir pacijentica pogodnih za terapiju inhibitorima PARP kinaza.

Ključne riječi: Serozni adenokarcinom visokog stupnja, stanični blok, imunohistokemija, genotipizacija *BRCA1* i *BRCA2* gena

TAG72, AR AND SOX10 IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION CAN HELP DEFINE SPECIAL HISTOLOGICAL TYPE OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER WITH APOCRINE DIFFERENTIATION

Ena Holjević¹, Anita Savić Vuković^{1,2}, Koraljka Rajković-Molek^{1,2}, Dora Fučkar Čupić^{1,2}, Gordana Dorđević^{1,2}, Manuela Avirović^{1,2}

¹ Clinical Hospital Centre Rijeka, Clinical Department of Pathology and Cytology, Rijeka, Croatia

² University of Rijeka, Faculty of Medicine, Department of General pathology and pathological anatomy, Rijeka, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Background & objective: Triple-negative breast cancer (TNBC) is a heterogeneous malignant disease with a recently defined different subgroups, characterised by specific molecular pathways and a different clinical outcome. TAG72 and SOX10 are multi-site tumor markers with unclear prognostic and predictive significance in TNBC. SOX10 is a transcription factor that plays a role in epithelial to mesenchymal transition and has been reported in 66% of TNBC, especially in metaplastic carcinomas. TAG-72 (tumor-associated glycoprotein 72) is a high molecular weight mucin glycoprotein with oncofetal characteristics, present in tumor cells of apocrine differentiation of breast carcinoma. Androgen receptor (AR) expression characterizes the luminal androgen (LAR) molecular subtype of TNBC and is found in more than 15% of TNBC cases, especially in carcinoma with apocrine differentiation. LAR molecular subtype is characterised by AR, MUC1 and several estrogen-regulated genes (ESR1, PGR, FOXA, XBP1, GATA3). Compared to other subtypes, LAR subtype is more stable and contains fewer mutations. However, activation of PIK3CA, ERBB2 mutations and increased AKT signaling are more common in this subtype. This study aimed to investigate the significance of the expression of TAG72, AR and SOX10 in determining special types of TNBC and establishing their clinical relevance. **Methods:** Clinical data and archived paraffin blocks of consecutive tissue specimens from 67 initially surgically treated TNBC patients were included in the analysis. All tumors were reclassified according to new WHO classification, 2019. TAG72, AR and SOX10 expression were immunohistochemically analysed on 2 mm tissue microarrays and compared to a histological type and grade, as well as clinicopathological variables such as tumor size, nodal status and WHO clinical stage. **Results:** The group consisted of 29 no-special type (NST), 14 medullary, 12 metaplastic, 6 papillary, 6 tumors with apocrine differentiation and 1 polymorphic carcinoma. Normal lobular epithelium did not express TAG72. AR expression was present in the lobular epithelial cells in a mosaic pattern, while SOX10 expression was found in myoepithelial cells around ductules and acini. AR and SOX10 expression was found in the cell nuclei while TAG72 protein expression was observed in the cytoplasm and membrane of tumor cells. High TAG72 expression (cut off value above 50%) was found in 4% of cases while AR expression of more than 1% was found in 19% of cases. TAG72 and AR expression was highest in carcinoma with apocrine differentiation compared to very low expression in NST carcinoma and completely negative metaplastic carcinoma ($P=0.009$, $P<0.001$, Kruskal Wallis Anova median test). As opposed to that, high SOX10 expression (cut off value above 20%) was found in 42% of cases. SOX10 expression was highest in NST, moderate in metaplastic cancer, and negative in tumors with apocrine differentiation ($P=0.029$, Kruskal Wallis Anova median test). A positive association between AR and TAG72 expression ($P=0.008$, Mann Whitney U test) and a negative association between AR and SOX10 expression ($P=0.004$, Mann Whitney U test) was found. While TAG72 and AR did not significantly correlate with clinical parameters, higher expression of SOX10 was found in smaller tumors ($P=0.011$) and in lower pT status ($P=0.049$).



Conclusion: Recognizing a special histological types of triple-negative breast cancer can lead to a completely different, less aggressive, treatment protocol. A large number of clinical trials are focused on specific receptors, that could be a potential therapeutic targets. About 90% of residual TNBC after chemotherapy contain altered molecular pathways and targeted therapy would be of greatest benefit especially in this group. AR antagonists and MUC1 vaccines can be used in LAR subtype but there are also many activating mutations of the PI3K gene which could be targeted. Determining the expression of TAG72, AR and SOX10 can help define special type of TNBC with apocrine differentiation that may need a more specific treatment approach.

Keywords: triple-negative breast cancer, Sry-related HMg-Box gene 10, tumor-associated glycoprotein 72, androgen receptor

HSIL U POSTMENOPAUI: PRIKAZ SLUČAJA

Martina Murković^{1,2}, Danijela Vrdoljak Mozetič^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Tip sažetka: Slide seminar

Sažetak:

Cilj rada je prikazati slučaj pacijentice u postmenopauzi s displazijom vrata maternice visokog gradusa (engl. High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) te opisati dijagnostički postupak.

Prikazan je slučaj 70-godišnje pacijentice kojoj je učinjena konizacija zbog nalaza HSIL-a u papa testu uz pozitivan visokorizični humani papiloma virusa (HPV) (HC2, Qiagen, Njemačka). Konizacijom je potvrđen patohistološki nalaz HSIL/CIN2 (cervikalna intraepitelna neoplazija). Širenje displastičnih promjena prema egzocervikalnom rubu se nije moglo u potpunosti procijeniti jer je nedostajao epitel. Nalaz kontrolnog Papa-testa tehnikom tekućinske citologije (ThinPrep) bio je ponovno HSIL, dok je na HPV testu s parcijalnom genotipizacijom ponovno detektiran visokorizičan HPV (ostali visokorizični tipovi, Cobas 4800, Roche, Švicarska). Stanice HSIL-a nađene su na pozadini atrofičnog epitela, pretežno su bile pojedinačne i malobrojne. Pokazivale su velike, nepravilne, hiperkromne, konvolutne jezgre, mjestimice s keratinizacijom citoplazme.

Uslijedile su kolposkopija i biopsija na kojoj je nađen LSIL (engl. Low-grade squamous intraepithelial lesion). Na ponovljenom Papa-testu nakon biopsije ponovno su nađene abnormalne pločaste stanice, dvojno imunohistokemijsko bojenje p16/Ki-67 bilo je pozitivno te se postavila dijagnoza HSIL-a. Učinila se rekonizacija te je nađena displazija visokog gradusa koja je sezala do svih resekcijskih rubova, nakon čega je napravljena histerektomija s obostranom salpingoovarektomijom gdje je displastični epitel cerviksa sezao do resekcijskih rubova prema vagini. Uslijedio je nalaz HSIL-a na brisu vaginalne zaraslice te HSIL/VaIN3 (vaginalna intraepitelna neoplazija) na biopsiji vaginalne zaraslice. Na multidisciplinarnom ginekološkom onkološkom konziliju, pacijentici je preporučena terapija imikvimodom lokalno kroz 6 tjedana koja je i provedena. Nakon lokalne terapije, kontrolni papa test vaginalne zaraslice bio je negativan.

Kod postmenopauzalnih pacijentica atrofija u citološkim uzorcima, osobito u preparatima tekućinske citologije, može predstavljati dijagnostički izazov zbog čega je potrebno pažljivo skriniranje i precizna interpretacija. Iako se probir na karcinom vrata maternice obično obustavlja iznad 65. godine, kod dijela pacijentica moguć je nalaz HSIL-a. Probir bi trebalo nastaviti ako pacijentice imaju prethodne citološke abnormalnosti u povijesti bolesti ili ako je detektiran visokorizični HPV.

Ključne riječi: displazija vrata maternice, papa test, humani papilomavirus, postmenopauza, slide seminar ginekologija

ARACHNOID CYST LOCATED IN THE SKIN OF FOREHEAD

Josipa Bošnjak¹; Adela Benković^{2,3}, Zlatka Radičević^{2,3}, Antonia Jakovčević^{4,5}, Ivana Brnadić⁴, Kamelija Žarković^{4,5}

¹National Memorial Hospital Vukovar, Vukovar

²Faculty of medicine, J.J. Strossmayer University of Osijek, Osijek

³University Hospital Centre Osijek, Osijek

⁴University Hospital Centre Zagreb, Zagreb

⁵Medical School University of Zagreb, Zagreb

Abstract type: Poster

Abstract:

Arachnoid cysts represent benign cystic mass lesions that may arise at any site within the central nervous system (CNS) in which arachnoid cap cells reside. They are categorised as primary (congenital) or secondary (acquired). Primary, developmental cysts occur due to the splitting of arachnoid membranes in utero, resulting in abnormal collections of cerebrospinal fluid (CSF), that usually present in the middle cranial fossa. Secondary cysts develop because of head injury, inflammation, or as a complication of brain surgery. Arachnoid cysts are characterised by the presence of a cyst wall that is composed of a single layer of meningotheial cells which are immunohistochemically positive for the epithelial membrane antigen (EMA) and vimentin. Here we describe a case of a primary arachnoid cyst located in the skin of the forehead, in a 10-month-old male patient.

A 10-month-old male patient presented with a 5 x 3 mm cystic mass, located in the skin of the forehead, along the edge of the scalp. Mother noticed that hair around mass was growing faster. The mass was present since birth, did not increase in size, and there was no report of trauma on that location. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a frontal parasagittal oval mass on the left side, which was high signal intensity on T2 intersections, and low signal intensity on T1 intersections, without restriction of diffusion. Described mass showed no communication with the endocranium. Radiological diagnosis was epidermoid inclusion cyst, with recommendation for follow up. Five months later, excision of mass was performed at University Hospital Centre Zagreb, Zagreb.

Hematoxylin-eosin examination showed a skin sample with an intact epidermal layer and cystic formation in the dermis, along with skin adnexa, which does not penetrate the subcutaneous fat and does not reach the resection margin, marked with color. The cyst wall was lined by meningotheial cells, focally in a swirling arrangement with psammoma bodies. Immunohistochemical analysis showed positive staining of meningotheial cells for Epithelial membrane antigen (EMA) and vimentin. GFAP, S100 and Cytokeratin AE1/AE3 were negative.

This is the first case of an arachnoid cyst in the skin of the neurocranium diagnosed, while in the available literature such a case was not yet described.

Keywords: arachnoid cyst, skin, choristoma, childhood

ZNAČAJ MUTACIJE GENA *H3F3A* U PATOHISTOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI GIGANTOCELULARNOG TUMORA KOSTI NE-TIPIČNE LOKALIZACIJE - PRIKAZ SLUČAJA

Petra Madžar^{1,2}, Danijel Lopac^{2,3}, Ita Hadžisejdić^{1,2}

¹ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

³ Klinika za ortopediju Lovran, Lovran, Hrvatska

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Cilj rada je prikazati dijagnostički značaj mutacije *H3F3A* gena u slučaju gigantocelularnog tumora kosti (GCT) agresivnog kliničkog tijeka, ne-tipične lokalizacije i radiološkog nalaza. Gigantocelularni tumor kosti je lokalno agresivna neoplazma s predilekcijom za metafize i epifize dugih kostiju, a radiološki se opisuje kao dobro ograničena litička lezija kosti. S obzirom na radiološke karakteristike klasificira se u latentni, aktivni i agresivni oblik.

Prikazan je slučaj 41-godišnjeg pacijenta koji se prezentira sa bolovima u desnoj glutealnoj regiji uz širenje u desnu nogu. S obzirom na kliničku sliku postavljena je sumnja na lumboishijalgiju. Daljnjom obradom učini se MRI zdjelice koji prikaže tumorski proces sa destrukcijom sjedne i preponske kosti. Uzorkovanjem biopsije ukloni se više mekotkivnih žućkastih komadića tkiva, koji se pošalju na patohistološku analizu. Histološki u materijalu se nalazi tumorsko tkivo koje je građeno dijelom od monomorfnih okruglastih stanica te brojnih multinuklearnih orijaških stanica, uz vidljiv infiltrativni način rasta. S obzirom na radiološki opisane karakteristike, opsežnu destruktivnu tvorbu, kliničku prezentaciju i lokalizaciju bilo je potrebno isključiti malignu neoplazmu. Učini se molekularna analiza sekvenciranja po Sangeru iz tumorskog tkiva s gigantocelularnom morfologijom te se u uzorku dokaže c.103G>T (G35W) mutacija *H3F3A* gena. Mutacija *H3F3A* gena nalazi se u 92% gigantocelularnih tumora kosti te isključuje ostale lezije s gigantocelularnom slikom.

Gigantocelularni tumor kosti mora se razlikovati od ostalih primarnih novotvorina kosti s gigantocelularnom slikom kao što su hondroblastom, aneurizmatika koštana cista ili neosificirajući fibrom, a najvažnije ga je razlikovati od osteosarkoma ili dediferenciranih tumora gigantocelularne morfologije. U svojoj klasičnoj kliničkoj i radiološkoj prezentaciji GCT ne predstavlja veliki dijagnostički izazov. Atipična lokalizacija i radiološka prezentacija tumora u ovom slučaju postavili su sumnju na malignu neoplazmu, a mutacija *H3F3A* gena kao markera visoke osjetljivosti i specifičnosti potvrdila je dijagnozu GCT-a.

Ključne riječi: gigantocelularni tumor, *H3F3A*

CHALLENGES IN ENDOMETRIAL CYTOLOGY

Ines Krivak Bolanča, MD; PhD.

Unit for Gynaecological Cytology
Department of Pathology and Cytology University
Hospital “Merkur”, Zagreb, Croatia

Abstract type: Oral presentation

Abstract:

Endometrial cancer (EC) is the most common malignant neoplasm of the female reproductive system. Clinically, it is heterogeneous disease because of the diversity of the underlying molecular alterations. Studies have revealed that EC can be divided into four distinct molecular subgroups, with well-described underlying genomic aberrations. These subgroups carry significant prognostic as well as predictive information. Almost 80% of cases of EC occur in postmenopausal women, and only few percentages occur in women of generative age. Up today, there is no data to validate any screening test for EC in general population or high-risk population. Partly because the preclinical phase of EC is too short (compare to cervical cancer), or its prevalence is not high enough. The majority of newly diagnosed patients are detected in the early stages of the disease because the most common first symptom is irregular or prolonged bleeding before menopause or, in case of postmenopausal patients – a vaginal bleeding. The management of postmenopausal metrorrhagia includes different diagnostic methods which have replaced diagnostic curettage and can serve as the screening methods. Intrauterine investigative diagnostic method is usually a painless procedure, performed in ambulatory settings and it provides optimal samples. Endometrial cytology is a great challenge for cytopathologists in interpreting the cellular findings because of the complex physiology of the endometrium as well as the various reasons which disturb the interpretation. It still has a very high sensitivity and specificity in reaching the diagnosis of carcinoma or atypical hyperplasia. In spite of a range of tests and diagnostic cytological techniques, diagnostic difficulties still remain.

Key Words: endometrial cancer; endometrial cytology; diagnosis

Presented at ECC 2023, Budapest.

CASE SERIES OF PULMONARY HAMARTOMA IN UNIVERSITY HOSPITAL OSIJEK IN YEAR 2023

Zlatka Radičević^{1,4}, Nikolina Kurtović¹, Adela Benković^{2,4}, Josipa Bošnjak³, Luka Klobučarić¹,
Andrej Kovačević^{1,4}, Irena Zagorac^{1,4,5}, Dag Dušanić⁶, Jasmina Rajc^{1,4}

¹ Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

² Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

³ Odjel za patologiju i citologiju, Nacionalna memorijalna bolnica "Dr. Juraj Njavro", Vukovar

⁴ Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek

⁵ Sveučilište J. J. Strossmayera, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Osijek

⁶ Patologija s patohistološkom dijagnostikom, Opća županijska bolnica Našice, Našice

Tip sažetka: Slide seminarSažetak:

Hamartomi su benigni tumori koji mogu nastati u plućima, koži, srcu, dojka i drugim regijama tijela. Karakterizirani su abnormalnom kombinacijom tkiva koja se inače nalaze u organu porijekla, ali bez arhitekture specifične za ishodišni organ. Plućni hamartomi su najčešći benigni tumori pluća, i mogu se smatrati benignom malformacijom plućnih tkiva, uključujući: masno tkivo, mišićno tkivo, epitel te hrskavicu, a čine oko 3 % svih tumora pluća. Prikazati ćemo šest slučajeva plućnih hamartoma, dijagnosticiranih u razdoblju od 18.1.2023 do 3.5.2023 u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Prva pacijentica (41 godina) primljena je radi operativnog liječenja tumorskog infiltrata donjeg plućnog režnja desne strane te je učinjena video-asistirana torakoskopska kirurgija, a patohistološkom dijagnostikom postavljena dijagnoza multiple hamartomske lezije fibroleomiomskog tipa. Drugi pacijent (64 godine) primljen je zbog radiološki verificirane promjene u hilusu lijevog pluća, te je nakon dvije bronhoskopije učinjena video-asistirana torakoskopska kirurgija te je patohistološkom dijagnostikom postavljena dijagnoza plućnog hamartoma. Treći pacijent (57 godina), primljen je na abdominalnu kirurgiju te je operiran radi perforiranog ulkusa. Peti postoperativni dan dolazi do pneumotoraksa, te se postavi torakalni dren, no ne dolazi do potpune reekspanzije pluća pa se učini torakotomija na kojoj se prikaže i rasecira promjena gornjeg režnja pluća desno te se patohistološkom dijagnostikom postavi dijagnoza plućnog hamartoma. Četvrta pacijentica (58 godina) primljena je radi torakotomije i ekscizije tumorske tvorbe u gornjem režnju desnog pluća te je patohistološkom dijagnostikom postavi dijagnoza plućnog hamartoma. Peti pacijent (73 godine) primljen je radi operativnog liječenja radiološki verificirane dvije promjene: jedne u gornjem režnju desnog pluća kod koje je patohistološkom dijagnostikom postavljena dijagnoza adenokarcinoma pluća te jedne promjene u donjem režnju desnog pluća kod koje je patohistološkom dijagnostikom postavljena dijagnoza hamartoma. Šesti pacijent (66 godina) obrađivan je zbog promjene u lijevom pluću te prilikom bronhoskopije uzet biopsijski uzorak, iz kojega je patohistološkom dijagnostikom postavljena dijagnoza plućnog hamartoma. Poznata je i u literaturi opisana maligna transformacija unutar hamartoma; najvećim dijelom u vidu stvaranja sarkoma ili karcinoma unutar heteroloških elemenata u hamartomu, no još je veći naglasak stavljen na razvoj odnosno postojanje sinhronih karcinoma pluća, prisutnih uz hamartom, a prema podacima iz literature pacijenti sa plućnim hamartomom imaju čak 6.3 puta veći rizik od razvoja karcinoma pluća od ostatka populacije. U prikazu jednog od naših slučajeva, hamartom je odstranjen kao dodatni čvor uz adenokarcinom pluća. S obzirom da se hamartomi često javljaju kao multipli noduli u plućima, imajući u vidu sve navedeno, uz benigni hamartom preporučljivo je dijagnostički izdiferencirati i sve ostale plućne nodule, te isključiti postojanje eventualnog sinkronog karcinoma pluća.

Ključne riječi: hamartom, tumori pluća, slide seminar

COMPARISON OF PDL1 EXPRESSION BETWEEN DIFFERENT TISSUE SAMPLES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Zlatka Radičević^{1,2}, Nikolina Kurtović¹, Irena Zagorac^{1,2,3}, Marina Bakula^{1,2}, Elizabeta Matuzalem Marinović^{1,2}, Jasmina Rajc^{1,2}

¹Department of Pathology and Forensic medicine, Osijek University Hospital, Osijek, Croatia

²Faculty of Medicine, University of Osijek, Osijek, Croatia

³Faculty of Dental Medicine and Health, University of Osijek, Osijek, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) status in non-small cell lung cancer is important for immune checkpoint inhibitor therapies but may vary between different immunohistochemical assays, scorings and the type of specimen used for analysis. PD-L1 positivity rate may differ between small tissue samples (biopsies) and surgical specimens as well as primary lung cancer samples and metastases. In many patients with advanced stage of non-small cell lung cancer, only small biopsy or cytology samples are available for the evaluation of PDL1 expression. In this study we compared the average rate of PDL1 positivity between different tissue samples: cell block, small biopsies, large surgical resection, and distant metastasis.

We reviewed 401 cases of non-small cell lung cancer stained with PDL1 IHC Ventana SP263 assay between January 2019 and December 2022, assessed as a tumor proportion score (TPS). Samples were divided in four categories: cell block, small biopsy samples, surgical resection and distant metastasis. The cross-tabulated statistics of the observed values were performed between the four categories.

Among the 401 specimens, 187 were small biopsies (46.6 %), 130 cell blocks (32.4 %), 51 lung resections (12.7%) and 33 biopsies taken from distant metastasis (8.2%). Tumor proportion score (TPS) of <1 % was detected in 205 cases (51.1 %), $TPS \geq 1-49$ % in 133 cases (33.2 %) and $TPS \geq 50$ % in 63 cases (15.7%). By using both, continuous and three-category variables of TPS (<1 %, $\geq 1-49$ % and ≥ 50 %) we found that the average PDL 1 positivity rates were evenly distributed in all examined tissue samples (cell block, small biopsies, large surgical resection, and distant metastasis), considering all three TPS categories.

Our study shows that the rates of PDL1 positivity were not significantly different in cell block, small biopsy samples, sample from distant metastasis and large surgical resection. Despite of the well know heterogeneity of PDL 1 expression in non-small cell lung cancer that may reflect in inaccurate results, especially if the test is carried in small tissue specimen, our findings suggests that all abovementioned materials are equally adequate for immunohistochemical PDL 1 assessment in a daily practice.

Key words: programmed death ligand 1, non-small cell lung cancer, tumor proportion score

Abstract published: Radičević Z, Kurtović N, Zagorac I, Bakula M, Matuzalem Marinović E, Rajc J.

Comparison of PDL1 expression between different tissue samples in non-small cell lung cancer.

Virchows Archiv volume 483, pages 1–391 (2023) (sažetak, međunarodna recenzija, znanstveni, ECP, Dublin, 2023.)

CERVICAL METASTASIS OF MIXED GERM CELL TUMOR AS A INITIAL MANIFESTATION: A CASE REPORT

Adela Benkotić^{1,2}, Sandra Nekić^{1,2}, Nikolina Kurtović¹, Josipa Bošnjak³, Zlatka Radičević^{1,2}, Marija Perić^{1,2}, Katarina Gregorović¹, Andrea Alpeza¹, Branka Lončar^{1,2}

¹ University Hospital Centre Osijek, Osijek

² Faculty of medicine, J.J. Strossmayer University of Osijek, Osijek

³ National Memorial Hospital Vukovar, Vukovar

Abstract type: Poster

Abstract:

Germ cell tumors of the testis are the most common solid tumor malignancies in men between the ages of 20 and 35 years. Most germ cell tumors are mixed, respectively they have few different histological components like embryonal carcinoma, yolk sac tumor, seminoma, teratoma and choriocarcinoma. Metastases to cervical lymph nodes as initial manifestation is rare. The precise diagnosis of metastatic germ cell tumor on material obtained by fine needle aspiration cytology (FNAC) is challenging because of its variable cellularity and histologic diversity due to mixed histology of the primary tumor. Here, we report a case of metastatic mixed germ cell tumor in cervical lymph node as initial manifestation, assessed by FNAC in young man.

A 27 year old man presented with swelling in the left side of the neck for 5 days of duration. On clinical examination, he had an enlarged left supraclavicular lymph node, measuring 4 cm x 4 cm firm, mobile and non adherent to overlying skin. Ultrasound guided fine needle aspiration was performed from multiple areas; smears were stained with May Grunwald-Giemsa stain. Cytological assesment of the smears revealed small clusters of tightly packed, poorly differentiated malignant cells with abundant cell detritus in the background. Immunocytochemistry was performed, EMA and BerEp4 positive with CD45 (LCA) negative. A cytological diagnosis of malignant tumor of epithelial origin was made, and the clinician was advised to look for primary tumor in the testis. Ultrasound of the testes showed inhomogeneous, partially calcificated, tumor mass in the right testis, measuring 5 cm x 3 cm. Subsequent computer tomography (CT) scan of the thorax, abdomen and pelvis detected few smaller nodal lesions in lungs and large hypodense mass that almost completely fulfill retroperitoneal space, representing conglomerates of enlarged lymph nodes with visible necrosis. Mass incorporated abdominal aorta, visceral arteries, inferior vena cava and proximal part of portal vein. Blood analysis showed serum beta-human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein were 4798 U/L (normal: under 2,6 U/L), 7881 kIU/L (normal: under 5,8 kIU/L). Right radical orchidectomy was performed. Histological examination confirmed mixed germ cell tumor of testis, composed of embryonal carcinoma (50%), yolk sac tumor (33%), choriocarcinoma (15%) and teratoma (2%). Lymphovascular and epididymal infiltration were also found.

Based on clinical, radiological and histological examination, the patient was diagnosed with nonseminomatous germ cell tumor stage IIIC with International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) poor risk. Currently, patient underwent two of four cycles of chemotherapy (cysplatin, etoposide and bleomycin). Tumor markers analysis was made, values are in decline (bHCG 62 U/L, AFP 1666 kIU/L).

To conclude, in the differential diagnosis of poorly differentiated malignant tumor in cervical lymph nodes in young men, testicular cancer should be considered.

Key words: cervical metastasis, mixed germ cell tumor, fine needle aspiration

CITOLOŠKA SLIKA INKAPSULIRANOG PAPILARNOG KARCINOMA U MUŠKOJ DOJCI

Danijela Jurič, Ana Barišić, Sanda Rajhvajn, Zlatko Marušić

Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Karcinom dojke kod muškaraca je rijedak (<1% svih slučajeva karcinoma dojke i oko 1% svih karcinoma kod muškaraca). Inkapsulirani papilarni karcinom je indolentni tumor koji se javlja kod postmenopauzalnih žena, rijetko kod muškaraca. Citološka analiza (FNA) papilarnih lezija dojke predstavlja dijagnostički problem zbog preklapanja kriterija benignih i malignih lezija te za postavljanje dijagnoze zahtijeva patohistološku verifikaciju. Prikazujemo slučaj 50. godišnjeg muškarca koji je unazad 4 godine primijetio čvor u desnoj dojci uz povremene bolove, bez iscjetka. Palpacijski u desnoj dojci inframamilarno nađe se valjkasta rezistencija oko 10 mm. UZV pregledom nađe se inhomogena hipoehogena lobulirana sjena veličine 8.8 mm. Citološkom punkcijom dobiju se izrazito celularni razmazi i sedimenti ispirka šprice u kojima su nađene brojne granajuće papilarne nakupine cilindričnih stanica s održanom fibrovaskularnom stromom, mjestimice s kalcifikatima, brojne nakupine stanica apokrine metaplasije. Citološka slika upućivala je na papilarni tumor te je preporučena biopsija. Patohistološkom analizom postavljena je dijagnoza inkapsuliranog papilarnog karcinoma (apokrina varijanta, pTis). Veličina tumora mjerena mikroskopski 1.3 x 1.3 x 1.2 cm, tumorski rub je negativan. Većim dijelom prisutna je vezivna kapsula, jednim dijelom tumor raste intracistično, a građen je od diskretno papilarnih, većinom solidnih područja stanica apokrinog izgleda, uz prisutne rastrkane mikrokalcifikate. Oko tumorskih gnijezda nema održanih mioepitelnih stanica (potvrđeno imunohistokemijski pomoću p63). Tumor je preuzet i pregledan u cijelosti na 7 prereza i niti na jednom nema znakova konvencionalne invazije, tj. infiltrativnog rasta. Imunohistokemijski su pozitivni ER i PR: 100%, snažno, HER-2/neu: negativan. Ovaj oblik karcinoma se prema preporuci radne grupe WHOu slučajevima bez konvencionalne invazije klasificira kao pTis čak i u odsutnosti p63-pozitivnih mioepitelnih stanica. S obzirom da je riječ o indolentnom obliku neinvazivnog tumora dojke odlične prognoze nije indicirano dodatno liječenje. Pacijent je 4 godine nakon operacije redovito praćen, bez znakova bolesti.

Ključne riječi: inkapsulirani papilarni karcinom, citologija, patohistologija, imunohistokemija

CITOLOŠKA SLIKA INTRAABDOMINALNOG DEZMOPLASTIČNOG TUMORA MALIH OKRUGLIH STANICA – PRIKAZ SLUČAJA

Sanda Rajhvajn¹, Danijela Jurič¹, Roberta Šarkanji-Golub², Ana Barišić¹

¹ Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Zagreb, ² Klinika za dječje bolesti Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Intraabdominalni dezmooplastični tumor malih okruglih stanica (DSRCT) je izrazito rijedak tumor u žena, s izrazito lošom prognozom čija je najveća pojavnost u trećem desetljeću. Pacijentica, 16 g. primljena je u Kliniku za ženske bolesti i porode zbog tumorske tvorbe lijevih adneksa i jakih probadajućih bolova lumbalno. Ginekološkim pregledom nađe se tvrd, neravan tumor koji seže do rebrenog luka. Ultrazvučno, lijevi jajnik pretvoren je u solidno cističnu tvorbu promjera 13 cm s pozitivnim protokom. MSCT prikazuje opsežnu inhomogenu multilokularnu cistično-solidnu tvorbu veličine 20cm, bez infiltracije mokraćnog mjehura ili uterusa te bez limfadenopatije. RTG pluća je uredan, a tumorski biljezi CA 19,9, CA15-3, CEA, AFP i LDH u granicama normale, dok je CA125 blago povišen (47,4). Pri laparatomiji se nađe nešto slobodne tekućine (intraoperativno, citološki, nađena je po koja sitna nakupina atipičnih stanica), uterus je malen, desni jajnik pretvoren u solidno cistični tumor promjera oko 10 cm, gladak, srastao s omentumom. Prisutna je proširena karcinoza abdominalne šupljine. Učini se obostrana adnektomija (intraoperativni patohistološki nalaz maligni tumor), omentektomija i drenaža abdomena. Imunocitokemijskom obradom slobodne tekućine atipične stanice su pozitivne na vimentin, epitelne markere (EA, EMA, ERA), C99 i calretinin, a negativne na chromogranin, synaptophysin, desmin i LCA. U otiscima komadića tumora nađu se nakupine, tračci i pojedinačne maligne sitne, nezrele, okruglaste stanice oskudnije citoplazme koje morfološki odgovaraju atipičnim stanicama u slobodnoj tekućini, nešto vezivnih stanica i dosta amorfnе ružičaste mase. Citološki nalaz upućuje na nezreli tumor malih stanica. Histološki tumor je građen od solidnih nakupina i tračaka atipičnih stanica krupnih, hiperkromatskih jezgara i oskudne citoplazme s brojnim mitozama. Nakupine tumorskih stanica su okružene obilnom dezmooplastičnom vezivnom stromom. Imunohistokemijski tumorske stanice su pozitivne na EMA, CD99 i desmin, dijelom su pozitivne na pan-citokeratin, a negativne su na LCA, Tdt, CD79a, myo-D1, WT-1, Melan A, CD117, NSE, sinaptofizin i kromogranin. RT-PCR analiza na EWS/WT1 je negativna. Patohistološki nalaz najvjerojatnije odgovara intra-abdominalnom dezmooplastičnom tumoru malih okruglih stanica. Pacijentica je premještena u Kliniku za dječje bolesti gdje je primila kemoterapiju te naknadno reinfuziju autolognih krvotvornih matičnih stanica prikupljenih iz periferne krvi. 10 godina nakon prve hospitalizacije pacijentica je živa i bez znakova recidiva bolesti.

Ključne riječi: dezmooplastični tumor malih okruglih stanica, citologija jajnika, otisak tumora

NOVOSTI U PARIŠKOJ KLASIFIKACIJI CITOLOGIJE URINA

Roberta Rubeša

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Rijeka, Hrvatska

Tip sažetka: Usmena prezentacija

Sažetak:

Citološka analiza urina ima ključnu ulogu u dijagnostici i liječenju karcinoma urotela, najčešćeg zloćudnog tumora mokraćnog sustava. Pariški sustav klasifikacije citologije urina „The Paris system for reporting urinary cytology“ (TPS) izdan je prvi puta 2016. godine i pružio je standardizirani okvir za izdavanje citoloških nalaza urina u svrhu poboljšanja komunikacije između citologa i kliničara te s ciljem bolje detekcije karcinoma prijelaznog epitela visokog stupnja. Kao rezultat daljnjeg napredka u razumijevanju patogeneze karcinoma urotela i dosada stečenog iskustva, 2022. godine predstavljeno je drugo izdanje.

Prvobitni TPS klasificirao je citološke nalaze u pet kategorija: negativno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja, atipične stanice prijelaznog epitela, neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja, suspekt na karcinom prijelaznog epitela i karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja. Osobito je isticana važnost korištenja standardiziranog načina izvješćivanja kako bi se olakšalo donošenje kliničkih odluka. Nova klasifikacija citologije urina zadržava prethodni okvir od pet dijagnostičkih kategorija, ali uvodi poboljšanja u kriterijima klasificiranja sa osnovnim ciljem da se reduciraju nalazi s atipijom te poveća osjetljivost i specifičnost detekcije karcinoma urotela visokog stupnja. Stoga je u novom izdanju TPS za svaku dijagnostičku kategoriju definiran rizik od maligniteta (ROHM) te u skladu s njime i odgovarajući klinički postupnik. Dodatno je redefinirana kategorija neoplazmi prijelaznog epitela niskog stupnja koja se svrstava u kategoriju negativno na karcinom visokog stupnja. Novo izdanje klasifikacije posvećuje osobitu pažnju karakteristikama i tipovima neoplazmi gornjeg urinarnog trakta obzirom da je citološka interpretacija uzoraka iz gornjeg urinarnog trakta osobito izazovna kao i klinička odgovornost koju ti nalazi nose. U drugom izdanju TPS istaknute su i popratne dijagnostičke tehnike koje trenutno postoje na raspolaganju, a unapređuju dijagnostičku pouzdanost i omogućuju bolju detekciju karcinoma urotela visokog stupnja.

Pariška klasifikacija citologije urina predstavlja važan standard i ostaje ključni alat u aktualnoj citološkoj dijagnostici urotelnih abnormalnosti, a razumijevanje njezinih najnovijih aspekata od značaja je za poboljšanje dijagnostičke točnosti i skrbi o pacijentima.

Ključne riječi: citologija urina, Pariška klasifikacija, karcinom urotela

DIJAGNOSTIKA ROSAI - DORFMANOVE BOLESTI NA CITOLOŠKIM PREPARATIMA

Marija Škoro¹, Filip Kučak², Tajana Štoos-Veić^{1,3}, Čedna Tomasović- Lončarić^{4,5}

1 Odjel za citologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Dubrava, Zagreb

2 Odjel za citologiju, Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek", Koprivnica

3 Katedra za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

4 Odjel za patologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Dubrava, Zagreb

5 Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Rosai-Dorfmanova bolest (RDB) je rijetka idiopatska bolest karakterizirana nakupljanjem uvećanih, atipičnih histiocita unutar sinusoida limfnih čvorova. U dijelu slučajeva histioci ti se nakupljaju ekstrapnodalno, unutar parenhima organa ili u mekim tkivima. Nodalna RDB javlja se u mlađoj odrasloj dobi (većinom između 20 i 30 godina) te se najčešće manifestira masivnom bezbolnom cervikalnom limfadenopatijom. Ekstrapnodalna RDB javlja se češće u starijoj dobi (preko 50 godina), zahvaća glavu i vrat, kožu te središnji živčani sustav. U trećine pacijenata s RDB javljaju se i B simptomi u vidu vrućice, noćnih znojenja i nenamjernog gubitka na tjelesnoj težini. Citološkom punkcijom uvećanih čvorova tipično se nalaze uvećani histioci ti okruglih jezgara naglašenih nukleola s obilnim svijetlim citoplazmama. Prisutna je emperipoleza limfocita i plazma stanica vidljivih u pozadini. Citološka atipija, mitoze ili multinuklearne stanice rijetko se nalaze. Histološki, u ekstripiranim uvećanim limfnim čvorovima vidljivi su prošireni limfatični sinusi ispunjeni uvećanim histiocitima, brojnim T i B limfocitima te plazma stanicama. U pojedinim slučajevima nalazi se i umnažanje kapsularnog i parenhimskog veziva uz širenje u okolna meka tkiva i narušavanje arhitekture limfnog čvora.

U ovom radu prikazujemo slučaj 72-godišnje pacijentice s bezbolnom, blago pomičnom oteklinom ispred desnog uha koja je nastala prije dva mjeseca i lagano raste. Ultrazvučnim pregledom nađena je hipoehogena, dobro ograničena i prokrvljena tvorba u desnoj parotidnoj žlijezdi veličine 3x2,8x2,8 cm koja je punktirana i napravljeni su citološki preparati. Daljnjim ultrazvučnim pregledom nisu nađeni suspekt limfni čvorovi u toj regiji, već samo po koji reaktivni čvor. U obojanim citološkim razmazima nađene su brojne pojedinačne plazmocitoidne, dijelom binuklearne stanice manjih do srednje velikih okruglih jezgara, zrnatog kromatina i obilnih bazofilnih citoplazmi. Nađeni su i uvećani histioci ti velikih ovalnih jezgara, nenaglašenih nukleola i obilnih svijetlobazofilnih citoplazmi, bez karakteristične emperipoleze, s limfocitima i imunoblastima u pozadini.

Citološki nalaz je upućivao na tumor nejasnog malignog potencijala uz preporuku ekstirpacije i patohistološke verifikacije. Učinjena je totalna parotidektomija te je patohistološkom i imunohistokemijskom analizom postavljena konačna dijagnoza Rosai-Dorfmanove bolesti.

Rosai-Dorfmanova bolest rijedak je entitet koji je izazovan za dijagnosticiranje kako u citološkim, takoi u patohistološkim preparatima. Zbog niske incidencije u općoj populaciji, rijetko se uključuje u diferencijalne dijagnoze prilikom analize uvećanih limfnih čvorova. Usprkos tome, uz odgovarajuću kliničku prezentaciju i tipičnu citološku sliku uz nalaz emperipoleze, moguće je postaviti konačnu dijagnozu. U slučajevima netipične kliničke prezentacije, te uz samo neke od kriterija za dijagnozu Rosai-Dorfmanove bolesti, teško je sa sigurnošću dijagnosticirati ovu rijetku bolest.

Ključne riječi: citologija, Rosai-Dorfmanova bolest, emperipoleza, histioci ti

PLEOMORPHIC RHABDOMYOSARCOMA OF THE SUBMANDIBULAR GLAND – DIAGNOSTIC CHALLENGE ON CYTOLOGY SAMPLE

Iris Fabijanić¹, Nataša Katavić²

¹University Hospital Centre Zagreb, Department of Pathology and Cytology, ²Dubrava Clinical Hospital, Department of Diagnostic and Interventional Radiology

Abstract type: Poster

Abstract:

Pleomorphic rhabdomyosarcoma (PRMS) is a rare soft tissue tumor with an aggressive clinical outcome. It occurs mostly in the deep soft tissue of the extremities, while primary PRMS of the salivary glands is exceedingly rare. Pleomorphic rhabdomyosarcoma is demanding to accurately characterize preoperatively and sometimes difficult to distinguish from other tumors histologically. Owing to its rarity and morphologic overlap, the diagnosis of PRMS can be very challenging on cytology samples. Herein, this case highlights important cytomorphological, immunocytochemical and imaging features that could aid to establish accurate diagnosis. Nevertheless, ultrasound -guided fine needle aspiration cytology (FNAC) with ancillary tests may be useful for the follow-up of the disease. A 40-years old woman with unremarkable past medical history presented with a non-tender, palpable mass in the left submandibular region of three months duration. Ultrasound (US) showed a 25x30 mm, inhomogenous mass in the left submandibular gland. US-guided FNAC revealed monomorphic cells with blastoid - like appearance and few rosette-like formations. Multinucleated giant cells and clusters of atypical cells were also present. Initial immunocytochemistry performed on smears showed positivity for desmin; however EA, EMA, ERA, AE1/AE3, TdT, CD45, CD43 and CD79a were negative. As CD 99 was non- diagnostic, an additional analysis was advised. Cytology samples were stained by Giemsa and Papanicolaou technique, while others were collected for immunocytochemistry and molecular analysis. The EWSR1 gene rearrangement was not detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Immunocytochemistry on smears showed positive MyoD1 and Myogenin and negative S-100. A diagnosis consistent with PRMS was made. Computed tomography (CT) and Magnetic resonance imaging (MRI) showed solid-cystic mass in the left submandibular region. A biopsy revealed biphasic tumor, one composed of monotonous cells dispersed and arranged in clusters while other showed pleomorphic cells with abundant eosinophilic cytoplasm. Immunohistochemistry was performed and a diagnosis of PRMS was confirmed. After surgery patient received 6 cycles of chemotherapy followed by radiotherapy. At three-years follow-up, imaging studies showed no disease recurrence or metastasis. However, five-years after the surgical excision of PRMS, palpable mass in the upper outer quadrant of the left breast developed. US-guided FNAC was performed. The aspirates were highly cellular and composed of pleomorphic cells range from epitheloid or spindle-shaped to cells with rhabdoid morphology usually with high nucleocytoplasmic ratio and abundant eosinophilic cytoplasm. Immunocytochemistry on smears showed positivity for desmin and MyoD1. Subsequently, recurrence was confirmed by biopsy. Our patient underwent chemotherapy and radiotherapy. Follow-up has been done for two-years and the patient has been free of disease during that period.

Key words: cytology, submandibular gland, ancillary methods

CISTIČNA METASTAZA PLOČASTOG KARCINOMA ILI PRIMARNI KARCINOM BRANHIOGENE CISTE? – PRIKAZ SLUČAJA

Ivona Mićović¹, Irena Seili-Bekafigo^{1,2}, Koraljka Rajković-Molek^{1,2}, Andrea Dekanić^{1,2}, Ita Hadžisejdić^{1,2}

¹ Klinički Bolnički Centar Rijeka

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Cilj je prikazati kompleksnog pacijenta koji je predstavljao i citološki i histološki dijagnostički izazov. Četrdesetogodišnji pacijent prezentirao se s palpabilnom tvorбом na desnoj strani vrata. Učinjena je ultrazvučno vođena punkcija. Citološki nalaz upućivao je na branhiogenu cistu s elementima upale ali s prisutnim izrazito atipičnim epitelnim stanicama.

CT vratnih organa opisuje punktiranu cističnu formaciju desno neposredno uz sternokleidomastoidni mišić, rubno postkontrastno imbibiranu s manjom solidnom komponentom te nekoliko uvećanih limfnih čvorova desno u regiji IIa. PET/CT je prikazao brojne umnožene limfne čvorove na vratu desno, supraklavikularno desno, obostrano paratrahealno, u oba hilusa pluća, dva nodusa u donjem lijevom režnju pluća te solidan nodus u lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi. Uz donji rub desne parotide opisana je punktirana cistična tvorba s aktivnim rubom koja može odgovarati branhiogenoj cisti te uz nju dva visoko aktivna maligna nodusa od kojih jedan moguće i dio same tvorbe stoga dolazi u obzir i druga maligna etiologija. U pacijenta je transbronhalnom biopsijom verificiran ALK pozitivan adenokarcinom pluća. Citološkom analizom čvora veličine 26x10 mm iz regije II bile su prisutne rijetke maligne stanice pločastog epitela koje su CK 5/6 pozitivne, a TTF i melan A negativne. U punktatima čvorova iz regija IV i V nađene su maligne stanice koje morfološki odgovaraju adenokarcinomu, a za imunocitokemijsku analizu nije bilo dovoljno materijala.

Učinjena je ekstirpacija nodusa regije II desno. U bioptatu je opisana cistična tvorba nejednoliko zadebljale vezivne stijenke, koja odgovara invazivnom pločastom karcinomu, najvjerojatnije porijekla branhiogene ciste. U tumorskim stanicama dokazan je HPV tip 16 (visoki rizik).

Pacijent je obrađivan i u vanjskoj ustanovi gdje je dokazan sinkroni planocelularni karcinom desne tonzile. Patohistološki i ev. nalaz HPV u tumoru tonzile nisu nam dostupni. Pacijentu je u našoj ustanovi preporučena radikalna disekcija vrata, no on se odlučuje za daljnje liječenje u vanjskoj ustanovi.

Postavljanje dijagnoze malignih cističnih lezija na vratu predstavlja veliki izazov. Citološki je teško razlikovati atipične keratinizirane pločaste stanice branhiogene ciste od visoko diferenciranog keratiniziranog pločastog karcinoma, a porijeklo malignih pločastih stanica također citomorfološki nije moguće odrediti. Histološki pak ostaje veliki problem između dijagnoze cističnih metastaza na vratu i primarnog karcinoma branhiogene ciste. Dijagnostički kriteriji nisu dovoljno definirani, a ispravnu dijagnozu je važno donijeti u cilju daljnjeg kliničkog postupanja. Upravo stoga je važna detaljna klinička obrada i dijagnozu primarnog karcinoma branhiogene ciste, čiji entitet je inače upitan, postaviti tek nakon isključivanja bilo kojeg drugog primarnog malignog tumora glave i vrata. U ovom slučaju bolesnik je vjerojatno razvio na vratu cističnu metastazu karcinoma pločastih stanica iz primarnog karcinoma tonzile i sinhrono metastaze adenokarcinoma pluća.

Ključne riječi: karcinom branhiogene ciste, cistična metastaza

PERIFERNI KRVNI RAZMAZ U BOLESNIKA S COVID-19 INFEKCIJOM

Irena Seili-Bekafigo^{1,2}, Koraljka Rajković Molek^{1,2}, Lidija Bilić-Zulle^{1,2}

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Tip sažetka: Slide seminar

Sažetak:

Klinički tok COVID-19 infekcije varira od vrlo blagih do teških, s pojavom citokinske oluje, multiplim zatajenjem organa pa i smrtnim ishodom. Kao i kod drugih virusnih infekcija, dolazi do niza promjena na imunološkom i hematopoetskom sustavu, koje rezultiraju numeričkim i morfološkim promjenama u krvnoj slici i perifernom krvnom razmazu.

U našoj ustanovi redovito analiziramo periferne krvne razmaze pacijenata s raznim akutnim febrilnim stanjima. Tijekom vrhunca COVID-19 pandemije analizirali smo i periferne razmaze COVID bolesnika. Gotovo niti jedan pacijent nije pokazivao morfološke i numeričke promjene krvne slike koje su tipične za virusne ali ni za bakterijske infekcije. Sve stanične loze pokazivale su određene morfološke promjene. Pri planiranju istraživanja očekivali smo da će primarni predmet analize biti limfatične stanice s obzirom da se radi o virusnoj infekciji. Morfološke promjene limfocita su zaista i nađene, ali su oni predstavljali manjinu stanica u perifernom razmazu. Značajne promjene nađene su na neutrofilnim granulocitima, koji su kod većine pacijenata činili glavninu stanica u perifernom razmazu, a morfološke promjene uočene su i na monocitima i trombocitima. Od početka pandemije u literaturi se pojavio veći broj istraživanja morfologije perifernog krvnog razmaza, uglavnom s istim zapažanjima kao u našoj grupi pacijenata. Ovo je prikaz morfoloških promjena stanica u perifernom krvnom razmazu grupe bolesnika COVID-19 infekcijom liječenih u KBC Rijeka u prosincu 2020. godine uz usporedbu s podacima iz literature.

Zaključno, patofiziološka podloga morfoloških promjena na stanicama periferne krvi i potencijalne dugoročne posljedice na hematopoetske stanice još nisu dovoljno istražene. Citomorfološka analiza perifernog krvnog razmaza daje vrijedne podatke o promjenama na krvnim stanicama koje nije moguće detektirati automatskim analizatorima.

Ključne riječi: COVID-19, periferni krvni razmaz, citomorfologija krvnih stanica

Rezultati su prikazani na 44. europskom citološkom kongresu, Budimpešta, 1-4.10.2023. kao pozvano predavanje.

CITOMORFOLOGIJA KARCINOMA PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE – PRIKAZ SLUČAJA

Filip Kučak¹, Nina Petra Novak², Tajana Štoos Veić^{2,3}

¹ Odjel za citologiju, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek”, Koprivnica

² Odjel za citologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

³ Katedra za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

Prikazan je slučaj šezdesetogodišnje bolesnice kojoj je prilikom rutinske ultrazvučne kontrole prethodno dijagnosticirane limfomatozne strume uočen čvor uz donji pol lijevog režnja štitnjače. Nalaz paratireoidnog hormona (PTH) u serumu bio je uredan uz anorganske fosfate i ukupan kalcij na gornjoj granici normalnih vrijednosti. Na sljedećoj ultrazvučnoj kontroli uočen je blagi porast veličine čvora te se postavila sumnja na adenom doštitne žlijezde, zbog čega se učinila ciljana citološka punkcija.

Punkcijom su dobivena samo dva razmaza, dok je preostali uzorak rutinski upućen na biokemijsko određivanje PTH-a u punktatu. U MGG obojanom razmazu pronašle su se nakupine sitnih epitelnih stanica okruglastih, hiperkromatskih, nepravilnih jezgara i neuočljivih nukleola te oskudnih bazofilnih citoplazmi (slika 1). Bila je vidljiva pokoja rozeta, uz rijetke male okrugle ružičaste formacije unutar nakupina (slika 2). Nalaz je ukazivao na potencijalno malignu tvorbu, a s obzirom na lokaciju i citomorfologiju kao primarno sjelo u obzir je dolazila paratireoidna žlijezda. Budući da je nalaz PTH- a u punktatu pokazao da on nije bio povišen, pretpostavilo se da se ipak ne radi o paratireoidnoj žlijezdi. Jedini preostali citološki razmaz usmjeren je stoga na isključivanje štitnjače kao primarnog sjela tumora. Tireoglobulin je imunocitokemijski bio negativan. Citološki je postavljena dijagnoza tumora suspektog na malignitet, imunocitokemijski negativnog na tireoglobulin, uz negativan nalaz PTH-a u punktatu.

Patohistološki je nalaz nakon lijevostrane lobektomije štitnjače imunohistokemijski potvrdio da se radio tumoru paratireoidne žlijezde, uz nalaz invazije tumorske kapsule i okolnog tkiva štitnjače (slika 3). Postavljena je dijagnoza karcinoma paratireoidne žlijezde te je kirurški zahvat naknadno proširen.

Paratireoidni karcinom izuzetno je rijedak endokrini malignom: u 90 % slučajeva to su funkcionalni malignomi koji luče paratireoidni hormon, uzrokujući simptome hiperparatireoidizma. Dijagnoza paratireoidnog karcinoma rijetko se postavi preoperativno te su iskustva s citomorfologijom ograničena. Jedini su kriteriji maligniteta histološki i uključuju limfovaskularnu ili perineuralnu invaziju, invaziju tumorske kapsule, susjednih struktura ili organa te udaljene metastaze. Terapija je primarno kirurška. Ovdje smo prikazali rijedak slučaj karcinoma paratireoidne žlijezde koji je slučajno otkriven prilikom rutinske ultrazvučne kontrole, bez hiperkalcemije i uz normalan PTH u serumu, kao i u punktatu tvorbe. Citomorfologija je ukazala na malignu prirodu tvorbe, iako u nedostatku dostatnog uzorka za imunocitokemiju nije u ovom slučaju nedvojbeno dokazala primarno sjelo tumora.

Ključne riječi: citologija, punkcija tankom iglom, paratireoidni karcinom, patohistološka verifikacija

DIJAGNOZA MEZOTELIOMA U CITOLOGIJU

Danijela Vrdoljak-Mozetič^{1,2}, Christophe Štemberger^{1,2}, Roberta Rubeša^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Tip sažetka: Oralna prezentacija

Sažetak:

Cilj: prikazati kriterije i mogućnosti postavljanja dijagnoze mezotelioma iz citološkog uzorka seroznih tekućina uz primjer slučajeva iz prakse.

Godine 2015. objavljene su “Guidelines for the Cytopathologic Diagnosis of Epithelioid and Mixed- Type Malignant Mesothelioma. Complementary Statement from the International Mesothelioma Interest Group, Also Endorsed by the International Academy of Cytology, and the Papanicolaou Society of Cytopathology” u kojim se postavljaju kriteriji za citološku dijagnozu epiteloidnog i mješovitog mezotelioma iz seroznih tekućina. Sljedećih godina objavljeno je niz radova koji potvrđuju pouzdanost smjenica, a prihvaćene su i objavljene u “The International System for Serous Fluid Cytopathology” (TIS). Dijagnoza sarkomatoidnog mezotelioma najčešće se ne može postaviti iz seroznih tekućina jer nema deskvamacije atipičnih stanica u tjelesnu šupljinu. Dijagnoza malignog mezotelioma uključuje dva koraka: dijagnoza malignog izljeva i nakon toga dokaz mezotelnog podrijetla malignih stanica. U izljevu treba potvrditi mezotelni fenotip s dva pozitivna imunocitokemijska bojenja za mezotel i dva negativna za epitel. U tom slučaju nije potrebna korelacija s nalazom CT-a. U slučaju jake atipije mezotela, bez jasnih znakova maligniteta, uz navedeni imunocitokemijski profil i jasan nalaz tumorske tvorbe tjelesnih šupljina na CT-u (najčešće pleure), također se može postaviti citološka dijagnoza mezotelioma. Ukoliko imamo atipičnu proliferaciju mezotela bez odgovarajućeg CT nalaza takav nalaz se svrstava u grupu atipije neodređenog značenja (eng. Atypia of undetermined significance – AUS) ili u grupu suspektno na malignitet (eng. Suspicious for malignancy – SFM) prema TIS klasifikaciji. Pacijenti s citološkim nalazima AUS i SFM mezotelnog fenotipa u seroznim tekućinama najčešće se prate ponavljanjem citološkim punkcijama i analizama izljeva te radiološki.

Prikazat ćemo slučajeve iz prakse koji su obrađivani u KBC Rijeka, a koji ilustriraju tri navedena scenarija u citološkoj dijagnostici mezotelioma pleure. Osim morfologije, objasnit će se primjena imunocitokemije na staničnim blokovima i sedimentima te njihove prednosti i nedostatke.

Ključne riječi: serozne tekućine, citologija, mezoteliom, imunocitokemija, slide seminar pluća

CHALLENGES IN INTRAOPERATIVE CYTOLOGY ANALYSIS OF RESECTED SPECIMEN

Vesna Šimić¹, Božica Vrabec Branica¹, Ana Mataić², Marko Vrančić³, Silvana Smojver-Ježek^{1,4,5}

¹University Hospital Centre Zagreb, Zagreb Department of Pathology and Cytology, Division of Pulmonary Cytology Jordanovac

²University Hospital Centre Zagreb, Zagreb Department of Pathology and Cytology, Division of Pulmonary Pathology

³University Hospital Centre Zagreb, Zagreb Department of Thoracic Surgery

⁴University of Zagreb, Zagreb School of Medicine

⁵University of Applied Health Sciences, Zagreb

Abstract type: Slide seminar

Abstract:

Synchronous lung tumors are relatively rare, but the combination of neuroendocrine tumors with other primary malignancies has been described in the literature in up to 55% of the patients. We present the case of a patient with four tumors, one of which was of neuroendocrine origin.

A 57-year-old woman was admitted to an emergency care due to a cough and fever. A patient had elevated D-dimers and tachycardia. An urgent CT angiography was performed. Several lesions in the upper right lobe (URL), middle (ML), and lower right lobe (LRL) were found. Further examinations and MSCT were recommended. On MSCT, the nodule of the ML measured 20 mm and was suspected to be a hamartoma, the nodule in LRL measured 15 mm, and two lesions in the upper right lobe (URL) measuring 13 and 9 mm were of uncertain etiology. A PET scan was recommended. High pathologic metabolic activity was seen in nodules of the URL and some moderate activity in ML and LRL. A further analysis was recommended. Two CT-guided biopsies were done, but pathological examination showed no malignant cells. The multidisciplinary team (MDT) concluded that an open biopsy of the URL nodule should be performed, and possibly, lobectomy and atypical resection of the LRL. During the operation, the cytology laboratory received multiple samples from the patient, labeled as a tumor of URL 1 and 2, tumors of ML and LRL. Intraoperative cytological examination showed large malignant cells in both tumors of an upper lobe, consistent with a diagnosis of carcinoma. The lower right lobe tumor showed atypical monomorphic cells with eosinophilic granules in the cytoplasm corresponding to a neuroendocrine tumor, primarily a carcinoid. The fourth tumor from the middle lobe had features of a hamartoma. Pathological examination confirmed the diagnosis of a TTF-1-positive adenocarcinoma in both tumors from the URL. On predictive immunohistochemistry, ALK and ROS1 were negative in both adenocarcinomas, while PD-L1 was positive in 80% of malignant cells in one tumor and 2-5% of malignant cells in the other. EGFR mutations were negative in both tumors. The diagnosis of a typical carcinoid in the LRL and a hamartoma in the ML was also confirmed on pathology examination. The postoperative course was complicated with wound infection and segmental and subsegmental bilateral pulmonary embolism. The patient recovered and was presented on MDT for further clinical management. The conclusion was to treat the patient with adjuvant chemo/ immunotherapy.

The coexistence of synchronous tumors is relatively rare, and potentially, these lesions could be misleading during rapid intraoperative examination.

Key words: slide seminar

MALIGNANT MESOTHELIOMA PRIMARILY DIAGNOSED IN FNA OF THE MESENTERIC LUMP, DEMONSTRATED IN A CELL BLOCK OF A PERITONEAL EFFUSION – A CASE REPORT

Marija Perić^{1,3}, Tatjana Rotim^{1,3}, Adela Benkotić¹, Josipa Bošnjak², Katarina Žeravica¹, Andrea Alpeza¹

¹Osijek University Hospital, Osijek, Croatia

²National Memorial Hospital Vukovar, Vukovar, Croatia

³Medical School University of Osijek, Osijek, Croatia

Abstract type: Poster

Abstract:

Mesothelioma is a rare malignant neoplasm of the serous membranes linked to asbestos exposure. Most mesothelioma patients present with effusion, and the fluid is typically sent for cytological examination. Therefore, cytopathologists are most familiar with features of mesothelioma in fluid preparations. Differentiating mesothelioma from reactive mesothelial cells and from adenocarcinoma can be challenging, particularly in fine needle aspiration (FNA). Presence of vacuoles, sometimes signet ring cells, and mucinous material have been described in cytological preparations of mesotheliomas, leading to potential misdiagnosis as an adenocarcinoma. Cytological evaluation of specimens obtained by FNA is a useful method to diagnose malignancies in patients with accessible lesions. Accuracy of FNA-based diagnosis might be improved by the addition of a cell block immunocytochemistry.

We present the case of a 57-year-old woman who underwent FNA due to a mesenteric lump. The patient complained of general weakness, nausea, vomiting and occasional abdominal pain. CT of abdomen and pelvis showed intraperitoneal moderate amount of free fluid, with extensive peritoneal deposits near the peritoneum, the most prominent being 32 mm thick. Intrathoracic and precordial deposits with the same characteristics as peritoneal deposits were found. The conclusion of possible malignant mesothelioma was made. Cytological smears of mesenteric lump on the peritoneum revealed mostly single malignant cells, and smaller clusters of polymorphic malignant mesothelial cells. Malignant cells had milder expressed hyperchromasia of the nuclei, and a milder disturbed nucleo-cytoplasmic ratio up to 1/2 size of the cytoplasm. The cytoplasm was dense and finely vacuolated. Cells resembling a signet ring cells were found occasionally. A thick mucinous substance in the background was found. The cytological conclusion was that it is most likely a malignant mesothelioma, and a recommendation to make a cell block from the specimen for immunohistochemical evaluation was made. The patient was transferred to another institution. Aspiration of peritoneal fluid was performed. Due to immunocytochemical profile (CK 7 and CA 125 positive, CK 20 and CDX2 negative), and without accompanying anamnestic data from another institution, the cytologist's conclusion was a metastasis of serous ovarian cancer. A cell blocks have been created. Papillary clusters and individual poorly differentiated malignant (mesothelial?) cells were found on H & E stained cell blocks. According to the guidelines at least four antibodies should be used, two in favour, and two against malignant mesothelioma. We used CK AE1/AE3, CK7, CK5/6, WT1, EMA, CA 125, CK18/8, D2-40, calretinin, and they were positive. CK20, CEA, TTF1, CDX2, and BerEP4 were negative. According to histological examination, and immunohistochemical findings patient was diagnosed with malignant mesothelioma. The patient underwent systemic chemotherapy for two and a half years. Currently, the disease is in progression, all therapeutic options have been exhausted, symptomatic therapy and palliative care are indicated.

In conclusion FNA is a simple diagnostic procedure for the identification of malignant mesothelioma in peritoneal fluids. In addition to FNA, cell block immunohistochemistry should be used for final tissue report of the disease, but clinical and imaging data are of extreme importance for the final diagnosis, and for avoiding sidetracks.

Keywords: malignant mesothelioma, immunohistochemistry

RADIATION- ASSOCIATED ANGIOSARCOMA - A REPORT OF A CASE WITH UNUSUAL CLINICAL PRESENTATION

Iva Bobuš Kelčec, **Vivian Nikić**, Vesna Ramljak

Department of Clinical Cytology-University Hospital for Tumors, Ljudevit Jurak University
Department of Pathology, Clinical Hospital Center Sestre milosrdnice, Zagreb, Croatia

Abstract type: Oral presentation

Abstract:

We present an interesting case of secondary radiation-associated angiosarcoma that appeared in a short period after the completion of ipsilateral breast radiotherapy due to cancer. The angiosarcoma was detected in radiologically and morphologically pathological axillary lymph nodes.

In February 2021 patient was diagnosed with right breast invasive ductal carcinoma and negative axilla and had conserving operation (segmentectomy) followed by adjuvant radiotherapy that was completed in July 2021. 7 years earlier the patient had a left breast segmentectomy and axillary dissection for invasive lobular carcinoma and had also received adjuvant radiotherapy.

In November 2021, on routine US check-up, pathological lymph nodes in right axilla were found. PET-CT showed no signs of disseminated disease. Both breasts were clinically and radiologically unsuspecting except for mild post-radiation erythema of the right breast.

US guided FNA of lymph nodes showed smaller groups and individual large malignant cells with rough chromatin, phagocytes, some lymphatic cells, and abundant peripheral blood. Cytological diagnosis was metastatic malignant tumour. Because there were no radiological signs of disseminated disease the oncological multidisciplinary team decided to surgically treat patient with axillary dissection. Biopsy showed 2 pathological nodes morphologically and immunohistochemically consistent with post irradiation angiosarcoma.

Due to radiological and clinical findings, the follow-up was recommended. A follow-up PET- CT showed no definite signs of disease, and clinical exam was unremarkable. Two months after, patient came for an emergency oncological examination due to bilateral breast enlargement and new skin lesions of the left breast. US exam was inconclusive. FNA of skin lesions revealed large malignant cells with rough chromatin, anisonucleosis, conspicuous nucleoli, binucleation and polygonal or elongated cytoplasm with some intracytoplasmic vacuolae or pigmentation and abundant peripheral blood. The morphological picture and immunocytochemistry were consistent with angiosarcoma. Surgical treatment was not indicated, and patient received systemic therapy.

Radiation- associated breast angiosarcoma is rare aggressive tumour with a median latency of 6-7 years after radiation and conserving operation. The early diagnosis and treatment is extremely important. This case is clinically and morphologically educational due to its unusual site of first presentation and the time of appearance.

Key words: slide seminar

CITOLOŠKA PUNKCIJA UVEĆANIH LIMFNIH ČVOROVA U PREPONI

Biljana Jelić Puškarić^{1,2}, Mia Šunjić Stakor¹, Marina Pažur¹, Marija Bošnjak Abaz¹, Ika Kardum Skelin¹

¹ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

² Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog sveučilišta, Zagreb

Tip sažetka: Slide seminar

Sažetak:

Prikazujemo slučaj 35-godišnje bolesnice koja se javila u Kliniku za infektivne bolesti zbog uvećanih, bolnih limfnih čvorova u lijevoj preponi te povišene tjelesne temperature, do 39.7 °C, praćene zimicom. Povećanje čvorova je zamijetila unazad 7 dana, a tri dana prije dolaska u Kliniku započela je uzimati antibiotsku terapiju unatoč kojoj su se limfni čvorovi dodatno uvećali. Neposredno prije ove bolesti nije bila akutno bolesna. Nije se žalila na noćno znojenje, gubitak na tjelesnoj težini niti svrbež kože. Epidemiološka anamneza je bila neupadljiva, nije bila u kontaktu s mačkama niti drugim životinjama. Bolesnica je na kroničnoj terapiji zbog uvećanja i vaskulitisa retine lijevog oka. Kliničkim pregledom nađen je uvećan, bolan, tvrd limfni čvor u lijevoj preponi, promjera oko 4 cm. U laboratorijskim nalazima uočena je blaga trombocitopenija ($145 \times 10^9 / L$) te povišen C reaktivni protein (39.2 mg / L). Leukociti, hemoglobin, jetreni enzimi te ostali učinjeni laboratorijski testovi su bili unutar referentnih vrijednosti. Serološki testovi na Toxoplasma gondii, CMV, HHV 6, Treponema pallidum te tularemiju su bili negativni, dok je test na EBV VCA IgG bio pozitivan, EBV VCA IgM negativan, Bartonella henselae IgM negativan, a Bartonella henselae IgG pozitivan. Ultrazvučnim pregledom trbuha, vrata, pazuha i prepona nađena je granično uvećana slezena (140 x 50 mm) te više uvećanih limfnih čvorova sa zadebljanim, hipoehogenim korteksom u lijevoj preponi, najveći čvor promjera oko 32 mm. Učinjena je ultrazvučno vođena ciljana citološka punkcija dvaju uvećanih limfnih čvorova u lijevoj preponi, jednog promjera 30 mm te drugog promjera 18 mm. Osim za citološku analizu, uzeti su uzorci i za protočnu citometriju te za PCR na Toxoplasma gondii, Bartonellau henselae te Mycobacterium tuberculosis. U citološkim razmazima punktata čvorova nađena je polimorfna populacija limfatičnih stanica (mali limfociti, centroblasti i imunoblasti) te vrlo brojni histiociti, pretežno s ekscentrično položenim, izduženim jezgrama, često „polumjesečastog“ izgleda. U pozadini dosta nekrotičnog detritusa te stanica s vidljivom karioreksom jezgara. Nađeno je nešto citofaga. Neutrofilni i eozinofilni granulociti bili su malobrojni kao i plazma stanice. Nisu nađene multinuklearne stanice niti stanice koje bi morfološki upućivale na metastazu u limfni čvor.

Key words: slide seminar

THE ADEQUACY AND SIGNIFICANCE OF CYTOLOGICAL SMEARS AS A SAMPLE FOR THE ANALYSIS OF PIK3CA MUTATION

Vesna Ramljak¹, Marija Škerlj¹, Iva Bobuš Kelčec¹, Vivian Nikić¹, Merdita Agai Muhaxhiri¹, Snježana Ramić²

¹Clinical Cytology Unit, Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

²Oncological Pathology Unit, Ljudevit Jurak Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

Abstract type: Oral presentation

Abstract:

Aim: Activating somatic mutations in p110 α catalytic subunit of PIK3-kinase (PIK3CA) are present in about 40% of breast cancers, and are involved in oncogenesis and cancer growth. PIK3CA inhibitor therapy is approved for patients with advanced HR+/HER2- endocrine-resistant breast cancer somatic PIK3CA mutation. Such targeted therapy improved patient disease-free survival. From 2021, therapy with PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase) inhibitors has been approved in the Republic of Croatia for patients with HR-positive and HER2-negative advanced breast cancer who were previously treated with aromatase inhibitors. Given that progression can occur many years after the primary disease, the problem of the availability of a recent sample arises. If the primary cancer sample is negative, there is a possibility of analysis of PIK3CA mutations from a cytological smear or on cell-free DNA extracted from the patient's plasma. When analyzing cell-free DNA, we do not know the proportion of tumor DNA, so we cannot confirm a negative result with certainty.

Metode: For the analysis of the adequacy of the cytological smear, we selected 18 smears from patients in whom a positive PIK3CA mutational status was proven on paraffin-embedded tumor samples. By examining cytological smears stained with MGG, the cytologist marked the areas with tumor cells, which were then scraped from the slide. DNA was extracted from scraped tumor cells and PIK3CA mutation analysis was performed according to the same protocol as for paraffin-embedded samples using the real-time PCR Cobas® PIK3CA mutation kit (Roche).

Results: Of the 18 cytological smears, 15 had proven PIK3CA mutation, and three were negative on paraffin samples. In total, the previously known PIK3CA mutational status was confirmed in 14 (77.8%) cases. Of the 15 proven positive samples, analysis of cytological smears confirmed the presence of the already known PIK3CA mutation in 11 (73.3%) cases ($P=0.264$). The kappa of agreement of the positive result is 0.5, which represents moderate agreement. In three cases, the already detected PIK3CA mutation was not confirmed, while in one case an invalid result was obtained, due to a small number of tumor cells. In all three PIK3CA negative cases from the paraffin block, the negative status was confirmed on smears. The number of tumor cells on cytological smears ranged from 100-4000. We did not confirm the already known status more often in those who had less than 200 cells. With such scarce materials, it is crucial to scrape only the tumor cells.

Conclusion: According to our results, the cytological smear can serve as a sample for PIK3CA mutation analysis in the case of a negative or invalid result on old paraffin samples. Its advantage compared to cell-free DNA is the known proportion of tumor cells, which makes us more certain of a negative result.

Key words: breast cancer, cytological smears, PIK3CA mutations

TESTIRANJE NA HPV VISOKOG RIZIKA S PARCIJALNOM GENOTIPIZACIJOM U KORELACIJI SA CITOLOGIJOM I HISTOLOGIJOM U DIJAGNOSTICI LEZIJA VRATA MATERNICE: ANALIZA 600 SLUČAJEVA U KBC RIJEKA

Damjana Verša Ostojić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Tip sažetka: oralna prezentacija

Sažetak:

Cilj: Cilj rada je analizirati korelaciju između rezultata HPV testiranja s parcijalnom genotipizacijom sa citologijom i histologijom u dijagnostici i liječenju lezija vrata maternice.

Metode: Retrospektivno su analizirani rezultati 600 pacijentica liječenih u KBC Rijeka radi lezija vrata maternice kod kojih je rađena citologija cerviksa i histološki zahvat koji uključuje biopsiju cerviksa, ekskohleaciju endocerviksa, LLETZ ili konizaciju u razdoblju od 1.1.2019 do 31.12.2022. U analizu su uključene samo pacijentice koje su imale rezultat HPV testiranja unutar tri godine od zahvata. Za HPV testiranje korištena je PCR metoda i sustav Cobas 4800 koji istovremeno otkriva ukupno 14 HPV tipova visokog rizika iz jednog uzorka: zasebno HPV 16 i HPV 18 te skupno 12 ostalih visokorizičnih tipova (OHR HPV) koji uključuju tipove 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68.

Rezultati: Najveći broj HPV testova bio je pozitivan na OHR HPV s udjelom 48,1%, potom HPV 16 u 21%, HPV 18 u 6,3%, u 14,2% nađena je koinfekcija s više HPV tipova, dok je 10,4% testova bilo negativno. Usporedbom citološkog nalaza u grupi ASCUS/LSIL s grupom ASC-H/HSIL+ nije nađena statistički značajna razlika učestalosti niti jednog određivanog HPV tipa ($P=0.2073$). Histologijacerviksa pokazala je 395 (65,8%) HSIL+ lezija od toga 381 HSIL (96,5%), 9 AIS (2,3%), 1 SMILE (0,25%), 1 adenokarcinom (0,25%) te 3 pločasta karcinoma (0,7%). U 84 (14%) slučajeva histologija je pokazala CIN 1, dok je u 121 (20,1%) slučaju nalaz bio negativan. U 5,2% histološki verificirane HSIL+ lezije HPV test je bio negativan, od toga u jednom slučaju adenokarcinoma cerviksa gastičnog tipa. Učestalost HSIL+ histologije bila je statistički značajno veća u grupi HPV pozitivnih nalaza nego u grupi HPV negativnih (69,4% vs. 32,7%, $P<0.0001$). Također, statistički značajno više HSIL+ lezija bilo je u podgrupi HPV 16 u odnosu na OHR HPV (74,6% vs. 64%, $P<0.0348$) te u podgrupi koinfekcije više HPV tipova u odnosu na OHR HPV (80,2% vs. 64,1%, $P<0.0048$). Nije nađena statistički značajna razlika između podgrupa HPV 18 u odnosu na OHR HPV (64% vs. 68%, $P<0.594$) niti između podgrupe HPV 16 u odnosu na HPV 18 (74,6% vs. 68,4%, $P<0.4523$). Usporedbom primjene tipa dijagnostičkog zahvata u detekciji HSIL+ lezije nađen je statistički značajno veći broj u grupi LLETZ/konizacija u odnosu na biopsiju i/ili ekskohleaciju (93,8% vs. 55,2%, $P<0.0001$).

Zaključak: Statistički značajno veći broj HSIL+ lezija u podgrupi HPV 16 i podgrupi koinfekcije s više HPV tipova u odnosu na grupu OHR HPV potvrđuje stratifikaciju rizika i potrebu za ranijim usmjeravanjem ovih pacijentica na kolposkopiju i histologiju. Smanjena učestalost dijagnosticiranja HSIL+ lezija u grupi biopsija i/ili ekskohleacija u odnosu na grupu LLETZ/konizacija ukazuje na potrebu provođenja dodatnih dijagnostičkih postupaka i intenzivnog praćenja pacijentica nakon negativne biopsije i/ili ekskohleacije. 5,2% negativnih HPV testova kod histološki dokazane HSIL+ lezije uključujući i jedan slučaj adenokarcinoma cerviksa gastičnog tipa upućuje na važnost sagledavanja abnormalnog citološkog nalaza pri obradi pacijentica.

Ključne riječi: lezije vrata maternice, HPV testiranje, parcijalna genotipizacija, cervikalna citologija, histologija cerviksa

CITOLOGIJA VULVE IZAZOV ILI POVIJEST !? /IZAZOV RIJETKIH ENTITETA

Suzana Katalenić Simon,¹ Karmela Šentija¹, Ines Krivak¹, Draženka Ezgeta²

¹Zavod za Kliničku patologiju i citologiju

Odjel za ginekološku citologiju

Klinička bolnica Merkur, Zagreb

²Dom zdravlja Zagreb zapad, Zagreb

Tip sažetka: Poster

Sažetak:

I dok je patohistološka analiza biopsije stidnice zlatni standard za postavljanje dijagnoze, citološka analiza eksfolijativnog materijala obriska stidnice predstavlja uspješan alat u vidu brze orijentacijske prosudbe. Citološki nalaz usmjerava simptomatske pacijentice na daljnju dijagnostičku i/ili terapijsku obradu, prati asimptomatske promjene na stidnici koje ne zahtijevaju invazivne dijagnostičke metode biopsije ili nadziru prirodu bolesti pacijentica s potvrđenom dijagnozom. Najvažnija karika u uspostavi što točnije citološke dijagnoze je svakako reprezentativan uzorak što je preduvjet za postizanje veće osjetljivosti i specifičnosti te se za tu svrhu preporučuje uzimanje materijala četkicom. Kliničke i morfološke slike često se preklapaju ali opet svaki entitet ima svoju osobitost - „skriven“ dijagnostičke stanice! Također, pojedini slučajevi zahtijevaju multidisciplinarni pristup. Završna dijagnoza bolesti stidnice postiže se patohistološkom analizom i panelom imunohistokemijskog bojanja. Cilj ovog rada je pokazati rjeđe entitete bolesti stidnice čija nas je patohistološka dijagnoza uputila na reevaluaciju citološke analize. Najčešće promjene na stidnici koje liječnik citolog verificira su prekancerozne lezije pločastog epitela uzrokovane humanim papiloma virusom (HPV), pločasti karcinom a rjeđe neskvamozne lezije. Ovdje želimo prikazati citološke slike pacijentica s verificiranom dijagnozom Lichen sclerosus i vulvarne displazije, Mb Paget i Pemphigus vulgaris. U citološkim obriscima pacijentice s lichen sclerosus dominira aglutinacija pločastih stanica, brojne skvame, izražena površinska reakcija u obliku parakeratoze, upalno upalno promijenje pločaste stanice s pojedinačnim i rijetkim polimorfnim stanicama iz sloja medije. S poznatim kliničkim podacima lichen sclerosusa nije nam promakla novonastala vulvarna intraepitelna displazija verificirana kao displazija medija. U slučaju Mb Paget, stanice adenokarcinoma su protumačene stanicama displazije dubokog sloja pločastog epitela. Ponovnom analizom uočili smo prisutnost pojedinačnih stanica veličinom nalik na stanice bazalnog sloja, poremećenog N/c odnosa, rubno postavljenom polimorfnom i hiperkromatskom jezgrom i mjestimice s oštrim konturama jezgrine ovojnice. Pripadajuća bazofilna citoplazma je veća i prozračnija u usporedbi s displastičnim stanicama bazalnog sloja pločastog epitela. Dok je citološka slika obriska pacijentice s dijagnozom pemphigusa obilovala akantolitičkim stanicama uz nalaz malih uniformnih stanica s grubim kromatinom i središnjom jezgrićom. Tipizacija je bila pozitivna na niskoonkogeni tip HPV virusa a dualna reakcija bojanja na p16/Ki67protutijelo je bila negativna. Za dobivanje konačne dijagnoze važnu ulogu je odigrala i serološka analiza i imunofluorescencija. Svim slučajevima je zajedničko da citološka analiza obrisaka nije bila verificirana s negativnim nalazom te su dane preporuke za daljnju dijagnostičku obradu. Ali, u pojedinim entitetima bolesti stidnice ona je nedovoljna. Međutim i u tim rijetkim entitetima citološka analiza predstavlja važnu kockicu u mozaiku dijagnostičkih postupaka što i opravdava njenu svrsishodnost ali i izazov u stvaranju oštrijih morfoloških kriterija.

Ključne riječi: rijetki entiteti stidnice, citološka analiza, morfološka obilježja

ULOGA INTERVENCIJSKE CITOLOGIJE U DIJAGNOSTICI TUMORA DOJKE

Marija Škerlj¹, Iva Bobuš Kelčec¹, Vivian Nikić¹, Merdita Agai¹, Vesna Ramljak¹

¹Odjel za kliničku citologiju, Klinika za tumore, Zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Tip sažetka: Oralna prezentacija

Sažetak:

U posljednje vrijeme sve se više naglašava važnost i vrijednost intervencijske citologije kako u Americi tako i u ostalim europskim zemljama. S obzirom na naše dugogodišnje iskustvo smatramo da intervencijska citologija ima svoje mjesto u dijagnostici promjena na dojkama što pokazujemo u našem svakodnevnom, rutinskom radu. Prilikom dijagnostike promjena na dojkama, posebice tumorskih tvorbiu dojkama koje bolesnice napipaju same ili se otkriju radiološkim metodama UZV, MMG i MR pregledima dojki a radiološki su klasificirane kao BIRADS III ili BIRADS IV kroz prikaz nekoliko slučajeva želimo pokazati opravdanost citološke dijagnoze u ovoj skupini bolesnica.

Promijenjeni terapijski i dijagnostični algoritmi doveli su trenutno do promjene značaja intervencijske citologije u današnjoj dijagnostici dojke. Današnji dijagnostični algoritmi daju prednost "core" biopsijama nad citološkim punkcijama promjena u dojkama. Uzimajući u obzir iskustvo i brojnost obrađenih pacijentica u našoj ustanovi uvidjeli smo da se ne bi smjela i trebala zanemarati uloga intervencijske citologije u dijagnostičkim algoritmima promjena na dojkama jer je sve veća brojnost (opravana ili ne) potpuno benignih promjena u dojkama koje se bioptiraju.

Promjene na dojkama koje se rutinskim ultrazvučnim pregledom svrstavaju u ove kategorije imaju dosta sličnih ultrazvučnih karakteristika te ih je ponekad teško svrstati u benigne ili maligne kategorijena osnovu samo radiološkog pregleda. Najčešće se takve promjene opisuju kao benigne promjene – FA, guste ciste, FCP promjene ili sumnja na malignitet. Samostalnim UZV pregledima za koje smo educirani na našem odjelu te samostalnom citološkom punkcijom takvih promjena možemo brzo i jednostavno, bez daljnjeg traumatiziranja pacijenta, dati odgovor kojoj kategoriji promjene pripadaju te usmjeriti daljnje dijagnostičke i kliničke postupke s bolesnikom. U toj disciplini mi imamo dugogodišnju tradiciju stručnost, a možemo ići i korak dalje uz cilj da sve više intervencijskih citologa samostalno izvodi punkcije pod kontrolom radioloških metoda, što dodaje veliku vrijednost metodi, cost-benefit, kao i mogućnost najkvalitetnijeg odlučivanja o dodatnim dijagnostičkim metodama.

Na temelju punkcije tankom iglom (FNA biopsy), iskusan citopatolog može na brz i jednostavan način, bez dodatnog traumatiziranja pacijenta, zaključiti kojoj kategoriji pripada sama punktirana promjena i preporučiti daljnje dijagnostičke i kliničke postupke.

Ključne riječi: Intervencijska citologija, tumori dojke



Usmene prezentacije/ Oral presentations

Hrvatskog društva histo i citotehnologa

EKSPRESIJA ANDROGENIH RECEPTORA U TROSTRUKO NEGATIVNOM KARCINOMU DOJKE

Marina Bakula^{1,2,3}, Jasmina Rajc^{1,3}, Zlatka Radičević^{1,3}, Nikolina Kurtović^{1,3}, Luka Klobučarić^{1,3}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Institut Ruđer Bošković u Zagrebu, Hrvatska

³Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

Trostruko negativni karcinomi dojke definirani su negativnošću na estrogenske, progesteronske te receptore za humani epidermalni faktor rasta (HER2). Zbog agresivnog ponašanja i nedostatka ciljane terapije spada u grupu tumora s lošijom prognozom. Nije uobičajeno dijagnosticirati ekspresiju androgena kod trostruko negativnih karcinoma dojke iako androgeni blago djeluju i kod žena, ne samo prije puberteta nego tijekom cijelog života. Trostruko negativni karcinomi dojke su veliki onkološki problem zbog svoje velike agresivnosti pristupa liječenju.

Cilj ovog rada je usporediti pojavnost androgen receptora u tumorskim stanicama kod trostruko negativnog karcinoma dojke s ostalim karcinomima dojke. Dobivenim rezultatima potrebno je utvrditi povezanost androgenih receptora s ostalim prognostičkim pokazateljima raka dojke (dobi, veličini tumora, stupnju diferencijacije, metastazama, brojem stanica u diobi, estrogenskim i progesteronskim receptorima te HER2 onkogenom). Temeljem dobivenih rezultata potrebno je utvrditi moguću vrijednost androgenih receptora kao prognostičkih pokazatelja kod bolesnica s trostruko negativnim karcinomom dojke.

Patohistološki pregled preparata – HE tehnika bojenja tumora dojke, analiza svjetlosnim mikroskopom radi određivanja histološkog tipa tumora, histološkog gradusa te nazočnosti metastaza u pazušnim limfnim čvorovima.

Imunohistokemija – Iz svakog primarnog tumora izrezani su dodatni rezovi radi određivanja steroidnih receptora (estrogena, progesterona i androgena, amplifikacije HER2 i proliferacijskog indeksa mjerenog ekspresijom Ki-67).

Istraživanje je provedeno na ukupno šezdeset uzoraka tumorskog tkiva karcinoma dojke od kojih je trideset trostruko negativnog tipa, a trideset uzoraka predstavlja kontrolnu skupinu.

Prema TNM klasifikaciji najviše ih je iz skupine T1 – tumori promjera do 2 cm (48,3 %) te iz skupine T2 – najvećeg promjera 2 – 5 cm (38,3 %). Metastaze u pazušnim limfnim čvorovima utvrđene su u 56,7 % bolesnica bez značajne razlike prema skupinama. Prema stupnju diferencijacije (gradusu) slabo diferenciranih tumora je ukupno 45 % od kojih je značajno više iz skupine trostruko negativnih (63,3 %) (Fischerov egzaktni test, $p < 0,001$, u prezentaciji tablica 4.1).

Srednja dob pacijentica je 60 godina (interkvartilnog raspona 51 do 72 godine), značajno su mlađe ispitanice kod kojih je bio dijagnosticiran trostruko negativni karcinom, bile su 56 godina u prosjeku stare, (interkvartilnog raspona od 44 do 69 godina) (Mann Whitney U test, $p = 0,027$). Broj stanica u diobi (Ki-67) značajno je niži u kontrolnoj skupini 15 % (interkvartilni raspon 9 do 25 %) (Mann Whitney U test, $p < 0,001$, tablica 4.2 u prezentaciji).

Od ukupno 18 (30 % uzoraka) s pozitivnim androgen receptorom 2+ (do 30 % pozitivnih stanica) značajno je više u trostruko negativnih tumora, dok su ostali karcinomi značajno zastupljeniji kod 3+ pozitivnog androgenog receptora (više od 30 % pozitivnih stanica) (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$, tablica 4.3 u prezentaciji).

Temeljem dobivenih rezultata zaključili smo kako veličina tumora nije povezana s pojavnošću androgen receptora i da metastaze tumora nisu povezane prema skupinama trostruko negativnih i ostalih karcinoma dojke. Trostruko negativni karcinomi dojke u našem istraživanju bili su češće slabo diferencirani te im je učestalija pojavnost kod mlađih pacijentica dok im je broj stanica u diobi znatno veći kod trostruko negativnih karcinoma dojke. Dokazali smo kako su androgeni receptori češće prisutni kod kontrolne skupine u odnosu na trostruko negativne karcinome dojke. Pojavnost androgenih receptora obrnuto je proporcionalna stupnju zrelosti

tumora, što je tumor slabije diferenciran, manja mu je vjerojatnost ekspresije androgenih receptora. Nismo uočili značajnu povezanost ekspresije androgena i onkogen HER2. Uspoređujući po dobnim skupinama uočili smo kako je ekspresija androgena češća u menopauzi u odnosu na mlađu populaciju pacijentica.

Ključne riječi: trostruko negativni karcinom dojke, estrogen, progesteron, androgen, proliferacijski indeks, HER2

IMPLEMENTACIJA STANDARDA ISO 9001:2015 U KLINIČKOM ZAVODU ZA PATOLOGIJU I CITOLOGIJU „LJUDEVIT JURAK“ KBCSM

Marina Blažević, Adriana Medur, Jelena Barać Žutelija

Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, Klinički bolnički centar „Sestre Milosrdnice“, Zagreb, Republika Hrvatska

Uvod: ISO 9001:2015 je međunarodni standard za sustave upravljanja kvalitetom. ISO standard postavlja zahtjeve za laboratorij u uspostavljanju, implementaciji i provođenju sustava upravljanja kvalitetom kako bi se osigurala kontinuirana poboljšanja, ispunjavanje regulatornih zahtjeva te zadovoljstvo korisnika. Preporuka Europske komisije je uvođenje sustavnog upravljanja kvalitetom zdravstvenih usluga u svim zdravstvenim ustanovama. Stoga smo kontrolu rada prema ISO zahtjevima u naš zavod uveli iz dva glavna razloga: kako bismo kontrolirali naše radne procese i na vrijeme uočili moguće nepravilnosti u radu te kako bismo našim pacijentima uvijek pružili vrhunsku uslugu prema najvišim standardima struke. **Cilj:** Certifikacijom laboratorija te primjenom i implementacijom glavnih standarda sustava upravljanja započinje ciklus stalnog poboljšanja sustava upravljanja i cjelokupnog poslovanja laboratorija, gdje se naglašavaju neprekidna poboljšanja radnih procesa.

Metode: Prilikom postupka certifikacije potrebno je proći kroz nekoliko faza, prva je odabir norme prema kojoj se želi certificirati, norma ISO 9001:2015. Nadalje, odabir zaposlenika koji će raditi na poslovima dobivanja certifikacije te izrada dokumentacije sustava upravljanja. Dokumentacija se sastoji od Priručnika za kvalitetu, postupaka i radnih uputa. Svi zaposlenici se upoznaju s izrađenom dokumentacijom i dužni su se iste pridržavati. Iduće što je potrebno je odabir certifikacijskog tijela koje će certificirati laboratorij te dogovor rokova i termina certifikacije. Također je potrebno provođenje internog audita i izrada ocjene sustava od strane vodstva kontrole kvalitete KBCSM. Proces certificiranja provodi certifikacijska kuća TÜV NORD CERT. Rezultat provedbe svih radnji je dodijeljeni certifikat, laboratorij ima uveden sustav upravljanja koji mu omogućuje praćenje svih radnih procesa.

Rezultati i zaključak: Djelatnici i korisnici naših usluga od uvođenja ISO 9001:2015 standarda imaju višestruku korist. Kontinuirano praćenje i nadzor nad radnim procesima rezultira stalnim poboljšanjem laboratorijske dijagnostike. Provedba upravljanja rizicima i prilikama rezultirala je smanjenjem i izbjegavanjem izvora rizika, uvođenjem novih metoda i uvođenjem novih tehnologija u laboratorijskoj dijagnostici te stalnim poboljšanjem laboratorijskih usluga i stavljanjem uzorka u fokus. Zabilježena je veća sigurnost laboratorijske dijagnostike kroz praćenje umjeravanja laboratorijske opreme, evidencijom preventivnih servisa te iste opreme evidencijom svih nesukladnosti u radnom procesu.

Ključne riječi: ISO 9001:2015, norma, certificiranje, laboratorij

HISTOPATOLOŠKI LABORATORIJ KLINIČKE BOLNICE MERKUR

Maja Vučetić¹, Magdalena Buči¹, Suzana Hančić^{1,2}, Slavko Gašparov^{1,3}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

²Zdravstveno veleučilište, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

U siječnju 1974. godine je osnovan Odjel za kliničku patologiju i citologiju u tadašnjoj OB „Ozren Novosel“ (danas KB Merkur), a zapošljavao je jednog liječnika specijalista patologije, dva laboranta, pomoćnika obducenta te spremačicu. Danas se Klinički zavod za patologiju i citologiju Kliničke bolnice Merkur sastoji od četiri odjela te zapošljava jedanaest liječnika specijalista (pet patologa i šest citologa), pet specijalizanata patologije i citologije, devetnaest medicinsko-laboratorijskih djelatnika (osam na patologiji i jedanaest na citologiji) te jednog pomoćnika obducenta.

Cilj ovog rada je predstavljati djelatnika, opreme, metoda i opsega poslova histopatološkog laboratorija KB Merkur. Broj i složenost metoda koje se upotrebljavaju pri dijagnostici, kao i opseg poslova, pokazuju dinamiku kontinuiranog rasta. U 2017. godini smo zaprimili i obradili 12794 biopsije, u 2018. godini 13218, u 2019. godini 13200, u 2020. godini 11821, u 2021. godini 15878 te u 2022. godini 16463 biopsije. U razdoblju od pet godina je broj obrađenih biopsija porastao za 28,68 %. U histopatološkom laboratoriju KB Merkur se izvode osnovne metode bojenja hemalaunom i giemsom te specijalne histokemijske metode za prikaz npr. veziva, glikogena, željeza, amiloida, kao i imunohistokemijske metode i metode molekularne patologije. Protokoli dijagnostike i liječenja bolesnika određuju složenost i broj metoda u histopatologiji, a posljedično i broj medicinskih uređaja i medicinsko-laboratorijskih djelatnika. U Republici Hrvatskoj histopatološki laboratoriji nisu standardizirani niti akreditirani pa su razlike u specifičnim procesima histopatološke dijagnostike uočljive. Za optimizaciju procesa su potrebne kontrole kvalitete, unutarnje i vanjske, kontinuirana edukacija te otvorena međulaboratorijska komunikacija i razmjena znanja i iskustava.

Iza svakog zaprimljenog uzorka jest osoba koja iščekuje rezultate testiranja, a naša je obveza da su rezultati temeljiti, točni i brzi kako bi pacijenti dobili pravovremene dijagnoze i djelotvorno liječenje.

Ključne riječi: histopatološki laboratorij, KB Merkur

CITOLOŠKI LABORATORIJ ZA HEMATOLOŠKU I OPĆU DIJAGNOSTIKU KBC-a ZAGREB

Ksenija Pavičić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Citološki laboratorij za opću i hematološku dijagnostiku je specijalistički laboratorij Kliničkog bolničkog centra Zagreb te funkcionalno i organizacijski pripada Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju.

Naš citološki laboratorij na nivou cijelog KBC-a funkcionira kao prvi probir morfološke dijagnostike svakog pacijenta koji se obrađuje na KBC-u. Citološka dijagnostika izvodi se prije invazivnih dijagnostičkih metoda, rade se punkcije te citologija usmjerava kliničare u daljnjim postupcima s pacijentom. U određenom postotku slučajeva daje i konačnu dijagnozu.

Zbog specifičnosti citološkog laboratorija gdje dio uzoraka uzimamo sami, uvijek smo u timu s liječnicama. Stoga je izrazito važno da sve kolegice znaju i rade sve etape u obradi uzorka, od uzorkovanja do izdavanja nalaza.

U našem laboratoriju zaposleno je osam osoba, tri liječnice su specijalisti kliničke citologije, jedna liječnica specijalist citologije i patologije, tri inženjerke laboratorijske dijagnostike te jedna kolegica laboratorijski tehničar.

Uzorci koji se obrađuju dijele se na aspiracione i eksfolijativne uzorke te se zbog velikog opsega rada prijam uzoraka za analizu odvija na više načina.

Aspiracioni uzorci su punktati koštane srži, punktati površinski smještenih organa (dojka, limfničvorovi), površinski tumori te punktati duboko smještenih organa (jetra, pankreas), dok su eksfolijativni uzorci ascitesi, izljevi (pleuralni, perikardijalni), zglobne tekućine, operativni materijali, likvori, urini.

Eksfolijativne uzorke donose sami pacijenti ili kolege s bolničkih odjela. Aspiracione uzorke ilidonose kolege s odjela ili mi u timu liječnik — inženjer/tehničar uzorkujemo materijal u ambulantama za vanjske ili odjelne pacijente.

Osim osnovnog bojenja, koje je u citologiji May-Grünwald Giemsa, radimo i citokemijska bojenja ovisno o sumnji na određene bolesti. Najčešća dodatna bojenja rade se pri dijagnostici akutnih leukemija (panel od šest citokemijskih bojenja uz kontrolne reakcije).

Kolegice i ja završile smo tečaj za citoskrinere, skrineramo uzorke urina i punktate štitnjača, asistiramo u ambulantama i vodimo cjelokupnu administraciju laboratorija.

Ključne riječi: citologija, laboratorij

PRIPREMA UZORAKA ZA PATOHISTOLOŠKU ANALIZU I PROBLEMI S KOJIMA SE PRITOM SUSREĆEMO U OB ZADAR

Suzana Pušnik

Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, OB Zadar, Zadar, Hrvatska

Uvod: Pravilna priprema uzoraka za patohistološku analizu najvažniji je korak u postizanju zadovoljavajućih rezultata kako za interpretaciju rutinskog preparata bojenog hemalaun-eozinom, tako i za imunohistokemijske i histokemijske metode. Pravilna priprema započinje trenutkom odstranjenja tkiva u kirurškoj sali, a nastavlja se i završava u patohistološkom laboratoriju.

Osnove predanalitike: Ključni koraci u pripremi kvalitetnog preparata su oni od trenutka odstranjenja tkiva do izrade parafinske kocke. Uvjeti koje treba zadovoljiti pri izradi preparata na staklu također su ključni za kvalitetu konačnog preparata, ali valja napomenuti da su postupci do izrade parafinske kocke uglavnom neponovljivi, što znači da se eventualne učinjene greške teško ili nikako ne mogu ispraviti. Ključni uvjeti koji utječu na kvalitetu izrade parafinske kocke su: vrijeme od trenutka odstranjenja tkiva do početka fiksacije (vrijeme hladne ishemije), brzina prodiranja fiksativa u uzorak, izbor i kvaliteta fiksativa, količina fiksativa, količina i kvaliteta ostalih kemikalija u postupku obrade tkiva (alkoholi različitih koncentracija, ksilen ili zamjena za ksilen, parafin), način obrade tkiva (ručno ili automatizirano), vrijeme obrade tkiva, temperatura parafina. Neki od uvjeta koji utječu na kvalitetu izrade preparata iz parafinske kocke su: vrsta i oština mikrotomskog noža, temperatura vodene kupelji, temperatura termostata, kvaliteta stakala, čistoća kemikalija u aparatu za bojenje, izbor aparata za imunohistokemiju, čistoća laboratorijskog posuđa...

Problemi s kojima se susrećemo: Probleme smo razvrstali prema vrsti, odnosno veličini uzoraka. Internim dogovorom materijale smo podijelili na „sitne uzorke“ (endoskopski uzorci, iglene biopsije),

„procijeđene uzorke“ (npr. ekskoleati cerviksa, kiretmani, aspirati materijala),

„male uzorke“ (npr. isječki kože, transuretralne biopsije mokraćnog mjehura i/ili prostate, biopsije cerviksa), „srednje uzorke“ (npr. crvuljci, žučnjaci, manji isječki tkiva dojke, veći isječki kože, manji isječki tkiva pluća, limfni čvorovi, jajnici...) i „velike uzorke“ (veći segmenti organa ili pojedini organi u cijelosti). Za svaku navedenu skupinu prezentirat će se iskustva vezana za dolazak materijala u patohistološki laboratorij, način pripreme za fiksaciju te problemi s kojima se susrećemo.

Zaključak: Prijedlozi za rješavanje spomenutih problema (interne edukacije djelatnika kirurških sala i laboratorijskih djelatnika, edukacije u suradnji s vanjskim ustanovama) te planovi vezani za budućnost obzirom na povećanje opsega posla.

Ključne riječi: predanalitika, fiksacija, vrijeme hladne ishemije, vrijeme fiksacije, veličina uzorka

IMUNOMAGNETSKA POZITIVNA IZOLACIJA PLAZMA STANICA U MULTIPLIOM MIJELOMU

Magdalena Buči¹, Maja Vučetić¹, Suzana Hančić^{1,2}, Anita Škrtić^{1,3}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

²Zdravstveno veleučilište, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Multipli mijelom je zloćudna novotvorina krvotvornog sustava koju karakterizira nekontrolirana monoklonska proliferacija plazma stanica. Dijagnosticira se različitim biokemijskim metodama, biopsijom koštane srži, imunofenotipizacijom i slikovnim metodama. Za određivanje prognoze bolesti veliku važnost imaju citogenetske analize poput fluorescencijske *in situ* hibridizacije (FISH). U osoba oboljelih od multiplog mijeloma jedna od najčešćih strukturnih kromosomskih abnormalnosti je translokacija koja uključuje IGH gen (14q32). Prediktivnu važnost imaju i delecija gena TP53 (17p13) i abnormalnosti kromosoma 13q koje su povezane s kraćim preživljenjem bolesnika. U usporedbi s drugim hematološkim neoplazmama, precizna FISH analiza kod multiplog mijeloma je složenija i zahtijeva više vremena za izvedbu. Kako bi se omogućila preciznija i brža analiza, od 2017. godine u histopatološkom laboratoriju KB Merkur se provodi imunomagnetska metoda pozitivne selekcije CD138+ plazma stanica iz tekućeg uzorka koštane srži te se na izoliranim plazma stanicama fluorescencijskom *in situ* hibridizacijom pretražuju kromosomske promjene karakteristične za multipli mijelom.

Cilj ovog rada je detaljno opisati metodu, njene prednosti i nedostatke te usporediti rezultate FISH testiranja na razmazima koštane srži i izoliranim plazma stanicama pozitivnom izolacijom. U istraživanje su uključeni svi rezultati FISH testiranja multiplog mijeloma u KB Merkur u 2016. godini na razmazima koštane srži te u 2021. godini na izoliranim plazma stanicama. Rezultati su pokazali da nema značajne statističke razlike u otkrivanju kromosomskih aberacija vezanih za multipli mijelom korištenjem FISH metode na razmazu koštane srži ili korištenjem FISH metode na izoliranim plazma stanicama. Razlika ovih metodase očituje u otklanjanju moguće pogreške u očitavanju rezultata jer je u razmazu koštane srži vrlo teško očitavati kromosomske aberacije u plazma stanicama koje nisu unaprijed obilježene zbog varijabilnosti udjela plazma stanica u koštanoj srži bolesnika s multiplim mijelomom.

Ključne riječi: multipli mijelom, pozitivna izolacija, plazma stanice, CD138, FISH, KB Merkur

USPOREDBA FORMALINA I SCHAFFEROVOG REAGENSA U PROCESU OBRADJE BIOPSIJA KOŠTANE SRŽI

Katarina Ražnjević^{1,2}, Ozrenka Poljak¹, Suzana Harabajs^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Zdravstveno veleučilište Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio prikazati razlike u vrsti i količini neželjenih promjena u staničnom izgledu, izgledu tkiva i antigenim svojstvima stanica između biopsija koštanih srži nakon fiksacije u formalinu i nakon fiksacije u Schafferovom reagensu.

Ispitanici i metode: U istraživanje je bilo uključeno 80 uzoraka biopsije koštane srži. 40 uzoraka je fiksirano u formalinu i 40 uzoraka u Schafferovom reagensu. Radi postavljanja dijagnoze napravljena je biopsija koštane srži. Prema vrsti fiksativa bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Svi uzorci obojeni su hemalaun-eozin bojom. Imunohistokemijska analiza napravljena je uporabom primarnih antitijela CD20, CD3, CD5, CD31, CD34, CD23 i Glycophorin C. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.009 i IBM SPSS version 23. Rezultati su prikazani tablicama. **Rezultati:** Nije bilo razlike u dobi i spolu ispitanika. Morfologija stanica bila je bolja u uzorcima fiksiranim u formalinu. Prisustvo artefakata u jednakom je omjeru u obje skupine. Imunohistokemijske metode pokazale su optimalno bojenje u većini uzoraka obje skupine.

Zaključak: U odnosu na formalin, Schafferov reagens nije bolji fiksativ kada je u pitanju smanjenje artefakata u tkivu niti kod imunohistokemijskih metoda bojenja. U uzorcima koštane srži broj neželjenih promjena u tkivima prisutan je u podjednakom omjeru u obje ispitivane skupine. U najvećoj mjeri odnosio se na odvajanje koštane srži od grebica što nam dokazuje da Schafferov reagens nije bolji fiksativ kad je u pitanju smanjenje artefakata. Rezultati dobiveni imunohistokemijskim bojenjem daju nam optimalne rezultate u obje skupine ispitivanih uzoraka. Zadnjih godina provedene su brojne studije koje su ispitivale djelovanje novih fiksativa kako bi se u budućnosti mogao zamijeniti formalin čija dokazana kancerogena svojstva predstavljaju najveći problem u rutinskoj upotrebi. Fiksativi na bazi alkohola još uvijek nisu naišli na značajnu primjenu u rutinskom radu.

Ključne riječi: fiksacija, formalin, koštana srž, Schafferov reagens

PRIKAZ RADA LABORATORIJA ZAVODA ZA SUDSKU MEDICINU I
KRIMINALISTIKU MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U RIJECI S
NAGLASKOM NA RAD HISTOPATOLOŠKOG LABORATORIJA U FORENZIČKOJ
PRAKSI

Silvia Arbanas¹, Antun Ferenčić¹, Martina Pereza Guščić¹, Koviljka Matušan², Leon Kunišek³, Dražen Cuculić¹

¹Zavod za sudsku medicinu i kriminalistiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

²Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

³Zavod za kardijalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Cilj: prikazati ulogu laboratorija Zavoda za sudsku medicinu i kriminalistiku Medicinskog fakulteta u Rijeci, s naglaskom na rad histopatološkog laboratorija (HPL). Ukazati na značaj toksikološkog nalaza te nalaza histopatološke pretrage (HPP) u forenzičkoj praksi. Pojasniti kadrovsku strukturu djelatnika i zakonsku regulativu rada spomenutog zavoda. Usporediti HPP u sudskomedicinskoj i patološkoj praksi. Prikazati ulogu HPL u znanstvenoistraživačkom radu. **Metode:** retrospektivnom studijom obdukcija izvršenih na Zavodu za sudsku medicinu i kriminalistiku Medicinskog fakulteta u Rijeci, prikazan je odnos nasilnih nasuprot prirodnih smrti.

Rezultati: u istraživanom periodu zabilježen je porast prirodnih u odnosu na nasilne smrti, suprotno postavljenoj hipotezi. Prezentirana su dva nedavno objavljena znanstvena rada.

Zaključak: sudskomedicinska obdukcija se razlikuje od kliničke po tome što se provodi po službenoj dužnosti i ne može biti odbijena. Takva obdukcija ispituje eventualnu povezanost smrti s nečijom kaznenopravnom odgovornošću. Sudskomedicinska obdukcija mora dati stručno mišljenje na pitanja koja postavlja nadležno tijelo koje je naručilo istu. Nagla i iznenadna neočekivana smrt kao i svaka smrt povezana s traumom, sumnjom na ubojstvo ili samoubojstvo pripada području sudskomedicinske obdukcije. Histopatološka pretraga neizostavna je pretraga kod naglih neočekivanih smrti. Na našem zavodu primjenjuje se od njegovog osnutka 1966. godine. Predstavlja i materijal za eventualne revizije postupka, može se pregledavati duže vrijeme nakon smrti, ima značajnu ulogu u edukaciji studenata i zdravstvenog osoblja te predstavlja bazu za znanstvena istraživanja. HPP služi kao dokaz zdravlja ili bolesti obducirane osobe ili kao potvrda makroskopskog nalaza na obdukciji. HPP najznačajniju ulogu ima u pronalaženju uzroka smrti kod prirodnih smrti u onim slučajevima kada to nije moguće utvrditi makroskopski pri obdukciji.

Ključne riječi: histopatološka pretraga, obdukcija, sudska medicina, uzrok smrti

HISTOPATOLOŠKI LABORATORIJ OPĆE BOLNICE VIROVITICA

Mihaela Ilijašević, Matea Horvat

Odjel za patologiju i citologiju, Opća bolnica Virovitica, Virovitica, Hrvatska

Odjel za patologiju OB Virovitica osnovan je 1972. godine, a sadržavao je mrtvačnicu i obdukciju salu, a doktor patolog obavljao je posao područja histologije i patologije. Tijekom 1973. godine nabavljena je oprema za patohistološki laboratorij koja se sastojala od kliznog mikrotoma i tkivnog procesora (histokineta). Radoslav Puhalo, dr.med. vodi Odjel za patologiju od 1972. godine pa sve do svoje smrti kada na njegovo mjesto dolazi Andrija Krčma, dr.med.. Danas se Odjel za patologiju i citologiju Opće bolnice Virovitica sastoji od dva odjela te zapošljava dva liječnika specijalista (jedan citolog i jedan patolog), deset laboratorijskih tehničara te dva pomoćnika obducenta. Djelatnost za citologiju je u veljači, 2020. godine preseljena u novi prostor bolnice, a djelatnost za patologiju preseljena je 2021. godine u iste prostorije.

Cilj ovog rada je predstaviti zaposlenike našeg odjela, uređaje, metode koje se koriste u sklopu histopatološkog i citološkog laboratorija OB Virovitica. Kako su uvedene nove metode u dijagnostiku i povećan obim posla dolazi do porasta broja obrađenih biopsija i citoloških nalaza u zadnjih nekoliko godina. U histopatološkom laboratoriju OB Virovitica koriste se osnovne metode bojenja HE te specijalne histokemijske metode za prikaz mikroorganizama, glikogena, retikulina. Također su od 2022. godine uvedene i imunohistokemijske metode u dijagnostiku. U citološkom laboratoriju obrađuju se uzorci iz područja ginekološke, plućne, urološke i hematološke citologije te u suradnji sa radiolozima i internistima se rade punkcije dojke, štitnjače i tumorskih tvorbi abdomena pod kontrolom UZV-a. Tako je u citološkom laboratoriju nabavljen novi automatski bojač i citocentrifuga te mikroskopi novije generacije. Svaki uzorak koji je zaprimljen na našem odjelu prolazi postupak u koji je uključeno mnogo ljudi i uređaja tako da svatko mora pažljivo i odgovorno obaviti svoj dio posla u svrhu postavljanja točne dijagnoze i djelotvornog terapijskog liječenja.

Ključne riječi: histopatološki laboratorij, citološki laboratorij, Opća bolnica Virovitica

KLINIČKI ZAVOD ZA PATOLOGIJU I CITOLOGIJU, KB DUBRAVA

Suzana Tomas, Zorana Lipšanski, **Josipa Ivić**, Čedna Tomasović Lončarić, Tajana Štoos- Veić, Danko Müller

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Klinički zavod za patologiju i citologiju osnovan je 1958. godine u tadašnjoj Vojnoj bolnici, a 1998. se bolnica premješta u Dubravu. Godine 1995. bolnica dobiva status Kliničke bolnice, a Klinički zavod za patologiju i citologiju je osnovan 2012. spajanjem s Odjelom za citologiju i citometriju. Djelatnost Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju obuhvaća mrtvozorstva i obdukcije, obradu bioptičkog i citološkog materijala, intraoperacijske biopsije, dodatna bojenja (histokemijska, imunohistokemijska, imunocitokemijska), molekularnu tkivnu dijagnostiku, protočnu citometriju i elektronsku mikroskopiju, a provode se kroz 5 odjela: Odjel za internističku patologiju, Odjel za kiruršku patologiju, Odjel za citologiju, Odjel za nefropatologiju, Odjel za imunohistokemijsku i molekularnu tkivnu dijagnostiku. Na Odjelu za internističku patologiju godišnje se obradi više tisuća endoskopskih biopsija gastrointestinalnog trakta i pluća, iglenih biopsija jetre, transtorakalnih biopsija pleure i pluća kao i biopsija koštanih srži i limfnih čvorova. Odjel za kiruršku patologiju je jedan od vodećih centara za: patologiju glave i vrata, patologiju dojke, kolorektalnu i gastropankreatičnu patologiju, tumor kože i mekih tkiva i za torakalnu i plućnu patologiju. Od 2003. godine morfološka i imunohistokemijska dijagnostika bioptiranih sentinel limfnih čvorova postaje standardni postupak u dijagnostici i terapiji karcinoma dojke i melanoma. Od 2004. godine se, u suradnji s radiolozima, razvija minimalno invazivna dijagnostika dojke. U sklopu ovoga Odjela obavlja se i neuropatološka i uropatološka dijagnostika na operativnim, iglenim i bioptičkim uzorcima. Zajedno s odjelom za kardiokirurgiju sudjelujemo u pripremi i praćenju pacijenata pri transplantaciji srca. Na odjelu za citologiju radi se aspiracijska te eksfolijativna citološka dijagnostika svih organskih sustava kao i dijagnostika tekućih uzoraka. Zahvaljujući razvijenoj endoskopiji kao i radiološkoj dijagnostici, posebno se njeguje citološka dijagnostika duboko smještenih organa uključivo citologija pankreatobilijarnog te gastrointestinalnog sustava i jetre, ostalih abdominalnih tvorbi te medijastinuma i pluća uz hitnu mikroskopsku analizu na licu mjesta tzv. ROSE (engl. *rapid on site evaluation*). Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju vodeći je takav centar u zemlji. Pored uzoraka bioptata bubrega iz KB Dubrava, redovito obrađuje uzorke iz 10-tak suradnih ustanova iz cijele Hrvatske. Odjel također provodi elektronsku mikroskopsku analizu različitih tumora i sluznice dišnog sustava te imunofluorescentnu i histološku analizu upalnih bolesti kože. U sklopu transplantacijskog programa bubrega odjel pruža dijagnostičku potporu u ocjenjivanju adekvatnosti doniranih organa i posttransplantacijskog praćenja bolesnika. Za potrebe transplantacije bubrega osigurana je izrada hitnih biopsija 24 sata dnevno. Uvođenjem novih dijagnostičkih metoda ukazala se potreba za osnivanjem novog odjela u sklopu kojeg se rade imunohistokemijske i imunocitokemijske analize (od 1998. godine), imunofenotipske analize protočnim citometrom – od 1993. godine, analize *in situ* hibridizacije – od 2010. godine, molekularne PCR analize (određivanje mutacija EGFR, RAS, BRAF, u pripremi IDH i Pik3ca) – od 2020. godine te analize fluorescentne *in situ* hibridizacije – od 2023. godine. Odjel od 2013. godine sudjeluje u programu vanjske kontrole kvalitete NordiQC za imunohistokemijske i *in situ* analize, a od 2023. sudjeluje u programu vanjske kontrole kvalitete za molekularne analize, kao i za imunohistokemijske analize prediktivnih biomarkera QUIP-EQA. Sveukupno na Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju trenutno radi 54 zaposlenika, od toga 8 specijalista patologije i 3 specijalista citologije, od kojih je 1 profesor i 3 docenta; 4 specijalizanta patologije, 4 magistra molekularne biologije, 4 magistra medicinsko-laboratorijske dijagnostike, 13 prvostupnika medicinsko-laboratorijske dijagnostike, 6 zdravstveno-laboratorijskih tehničara, tajnica, 4 administratora, 3 pomoćne djelatnice i 4 pomoćnika obducenta. Osim kliničkog rada, na Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju obavlja se znanstvena i obrazovna djelatnost: dodiplomska i poslijediplomska nastava kao i edukacija specijalizanata iz područja patologije i citologije te specijalizanata iz drugih područja medicine.



Ključne riječi: Klinička bolnica Dubrava, patologija, citologija, nefropatologija

ODJEL ZA PATOLOGIJU I CITOLOGIJU

Ivana Mrvelj, Diana Tadić-Mendelski

Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod, Hrvatska

Cilj ovog rada je ukratko predstavljanje Odjela za patologiju i citologiju koji se nalazi u sklopu Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“ u Slavonskom Brodu. Odjel se prvi puta formira 1968. godine u kojemu prvi liječnik postaje dr. Mato Vukelić, a zatim specijalisti postaju dr. Krunoslav Jakovina i dr. Tratinčica Jakovina. Odjel kao takav postoji do 2000. godine, nakon koje se spaja Služba za patologiju i sudsku medicinu i Odjel za kliničku citologiju te tako nastaje zajednička Služba za patologiju, sudsku medicinu i kliničku citologiju. Razvojem medicine i tehnološkim napretkom unutar odjela se obavljaju obdukcije, patohistološka analiza standardnih i intraoperativnih uzoraka, histokemija, imunohistokemija, citološka analiza uzoraka iz različitih područja, standardno bojenje preparata po Pappenheimu i Papanicolaou, citokemija te imunocitokemija. Prilikom obavljanja spomenutih postupaka koristi se suvremena oprema od kojih najvažnije možemo izdvojiti: kriostat, histokinet, uklapač s hladnom pločom, 4 rotaciona mikrotoma, automatski bojač za stakla te suvremeni aparat za imunohistokemiju, koji su i vizualno prikazani unutar prezentacije. Unutar odjela nalazi se moderno opremljena mrtvačnica s hladnjacima za 12 pokojnika. Daljnim razvojem i napretkom zdravstva i samog odjela, sukladno se povećao i broj i opseg pretraga. Kao primjer možemo uzeti broj biopsija od početka odjela do danas. 1973. godine broj patoloških biopsija se kretao oko brojke 1000, dok je najviše biopsija zabilježeno 2014. - 2015. godine s iznosom od 9000 biopsija, dok je u prethodnoj godini zabilježeno otprilike 7000 biopsija. U radu je dodatno prikazan i uspoređen broj obavljenih citoloških pretraga PAPA i GIEMSI od 2016. do 2022. godine, a prikazan je i detaljan broj svih zaposlenika Odjela s usporedbom 2016. godine i 2022. godine. U budućnost se očekuje kontinuirano unaprijeđenje Odjela za patologiju i citologiju kroz povećanje broja specijalizanata, implementaciju suvremene laboratorijske opreme i uvođenje naprednih dijagnostičkih metoda. Planira se proširenje prostora odjela kako bi se omogućila bolja efikasnost i kvaliteta rada te nastavak stručnog usavršavanja zaposlenika.

Ključne riječi: usmena prezentacija, patologija, citologija

KRATKI OSVRT NA DJELOKRUG RADA I OPSEG POSLOVA KLINIČKOG ZAVODA ZA PATOLOGIJU I CITOLOGIJU „LJUDEVIT JURAK“ KBC „SESTRE MILOSRDNICE“, ZAGREB

Jelena Barać Žutelija

Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak, KBC „Sestre Milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ najstariji je i prvi zavod za patologiju u Hrvatskoj koji kontinuirano radi od 1913. godine. Prvi predstojnik i osnivač Zavoda bio je prof. dr. Ljudevit Jurak (1913-1945). On je u dobi od 32 godine imenovan prosektorom svih zdravstvenih ustanova Grada Zagreba sa sjedištem u Bolnici Sestara milosrdnica od 1913. do 1921. godine, a potom honorarnim voditeljem odjela za patologiju iste bolnice do 1945. godine. Nakon pripojenja Klinike za tumore i Klinike za traumatologiju KBC Sestre milosrdnice, od 2010. godine Zavod se povećava kako prostorno tako i brojem djelatnika te djeluje na dvije adrese, i to Vinogradska 29 i Ilica 197. Klinički zavod 2023. godine uvodi norme sustava upravljanja kvalitetom ISO 9001:2015

Zavod je organiziran u subspecijalističke odjele i odsjeke koji pokrivaju sve kliničke specijalističke djelatnosti, a prema sistematizaciji to su: Odjel za obdukcije i mrtvozorstvo, Odjel za kiruršku i ginekološku patologiju, Odjeli za citologiju (lokacija Vinogradska i Ilica), Odjel za onkološku patologiju (lokacija Ilica).

U Zavodu ukupno radi 35 liječnika, četiri magistra medicinsko-laboratorijske dijagnostike, 22 inženjera medicinsko-laboratorijske dijagnostike, 18 zdravstveno laboratorijskih tehničara, 2 diplomirana inženjera molekularne biologije, jedan medicinski fotograf, tajnica te četiri pomoćnika obducenta. Ukupno cijeli zavod broji 83 zaposlenika. Rad Zavoda je maksimalno prilagođen zahtjevima kliničke medicine te se odvija u obliku smjenskog rada i pripravnosti u vrijeme vikenda i blagdana, a osobito je prilagođen intraoperacijskim biopsijama tijekom rada svih kirurških odjela. U sastavu Kliničkog zavoda postoji administrativna služba koja brine o opisima pacijenta i o ukupnoj dokumentaciji koja je u djelokruhu urudžbenog zapisnika Zavoda. Patohistološki laboratorij čine laboratorij za preuzimanje uzoraka te histološki laboratorij. U laboratoriju za preuzimanje uzoraka se svakodnevno preuzmu i obrađuju uzorci od oko 130 bolničkih pacijenata. Laboratorij je opremljen suvremenim uređajima, digestorom za preuzimanje te histokinetom japanskog proizvođača „Sakura“. Histološki laboratorij u kojem se obrađeno tkivo uklapa u parafin i kao uklopljeno reže i boji na osnovno bojenje hemalaun-eozin te dodatna specijalna ili imunohistokemijska bojenja je također vrlo dobro opremljen novim uklapačima „Sakura“, Leica mikrotomima i kriostatima, histokemijskim i imunohistokemijskim automatiziranim bojačima te najnovijim uređajem Ventana HE600.

Zavod godišnje u prosjeku obradi oko 34000 pacijenata kod kojih je učinjen operativni ili biopsijski kirurški zahvat, dok laboratorijski djelatnici naprave preko 200.000 histoloških preparata. Uz histološku dijagnostiku u Zavodu se odradi više od 30.000 citoloških razmaza što ukazuje na činjenicu da je to trenutno vodeća patološka ustanova s citologijom po broju uzoraka u državi. U laboratoriju rutinska metoda analize tumorskih uzoraka je imunohistokemijsko bojenje gdje se analizira do 160 različitih protutijela. Na godišnjoj razini obavi se oko 38000 analiza, od čega su najzastupljenije analize hormonskih receptora (receptori za estrogen i progesteron) i receptora HER2 te biljega proliferacije Ki-67 kod raka dojke (oko 7000 analiza). U laboratoriju se provode i dodatne molekularne analize za utvrđivanje biologije tumora u svrhu preciznijeg određivanja onkološke terapije i primjene

„pametnih lijekova“. Analize obuhvaćaju utvrđivanje broja kopija gena HER2 u tumorskim stanicama raka dojke metodom hibridizacije *in situ* za potrebe primjene ciljane anti-HER2 terapije.

Isto tako, prema zahtjevu onkologa real-time PCR metodom određujemo prisutnost mutacija gena PIK3CA kod raka dojke u cilju primjene ciljane terapije. Status mutacija u genima KRAS, NRAS i BRAF određuje se i kod raka debelog crijeva, a mutacija u genu BRAF određuju se kod melanoma.

U laboratoriju se također obavljaju i analize panela gena uključenih u nasljedni rak. Metodom sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*; NGS) analiziramo promjene u 113 gena povezanih s povećanim nasljednim rizikom za razvoj raka. Pacijenti se na takvo testiranje upućuju nakon pozitivnog mišljenja Genetičkog savjetovališta (ovisno o obiteljskoj anamnezi) ili preporukom onkologa.

Histopatološki laboratorij osim u rutinskoj dijagnostici služi i u praktičnoj nastavi studentima Medicinskog fakulteta i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Zdravstvenog veleučilišta za studente medicinsko-laboratorijske dijagnostike. U tijeku školovanja zdravstvenilaboratorijski tehničari i prvostupnici medicinsko-laboratorijske dijagnostike obavljaju stručnu praksu i stručno osposobljavanje za rad u patohistološkom laboratoriju. Laboratorij također odrađuje svu histologiju i dodatne analize za mnogobrojne znanstvene i istraživačke radove te doktore.

Zavod ima dugogodišnju suradnju s Hrvatskom udrugom laboratorijske medicine. Unutar HULM-a se оформilo društvo patohistotehnologa koje će članovima omogućiti i olakšati stručnonapredovanje usko vezano za profesiju.

Patologija je grana kliničke medicine koja je unazad nekoliko godina doživjela znatan napredak, stoga zahtijeva kontinuirano obrazovanje mladih liječnika te usavršavanje vještina i znanja laboratorijskih djelatnika. Naš laboratorij je u potpunom skladu sa suvremenim znanstvenim spoznajama jer prati smjernice europskih i svjetskih društava kliničke patologije. Neprekidna edukacija mladih djelatnika u svakodnevnoj rutini unaprjeđuje se dodatnim znanstvenim radovima te odlascima na kongrese i stručna usavršavanja.

Uz dosadašnji objekt predviđa se izgradnja novih i kvalitetnijih prostora koji će olakšati i ubrzati redovan rad djelatnika. Kroz takav napredak uz volju i želju djelatnika očekujemo još veće uspjehe. Trenutačno stanje po svim relevantnim činjenicama ukazuje da Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak" prema opsegu posla, svojim rezultatima u kliničkoj dijagnostici te znanstvenim radom i publikacijama u renomiranim znanstvenim časopisima predstavlja vodeći Klinički zavod za patologiju i citologiju u Republici Hrvatskoj.

Ključne riječi: klinički zavod, laboratorij, patologija, citologija

ODRŽIVOST I DJELOTVORNOST HISTOKEMIJSKIH METODA U USPOREDBI S IMUNOHISTOKEMIJSKIM METODAMA U RUTINSKOM RADU PATOHIŠTOLOŠKOG LABORATORIJA

Zvonka Bogović¹, Maja Horvat¹, Alma Demirović^{1,3}, Božo Krušlin^{1,2}, Monika Ulamec^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak", KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

²Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Zavod za patologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Rutinsko bojenje koje se upotrebljava u histopatologiji za prikazivanje jezgre, citoplazme i njihovih struktura naziva se hemalaun-eozin (HE) metoda. Histokemijske i imunohistokemijske metode se koriste kao dodatne metode u analizi pojedinih uzoraka, a u svrhu dobivanja konačne patohistološke dijagnoze i ciljanog terapijskog izbora za onkološke pacijente. Histokemijske metode uključuju razne metode bojenja tkiva, a cilj im je jasnije označavanje različitih staničnih struktura (npr. vezivno tkivo, pigmenti, međustanične strukture...) i mikroorganizama kako bi se olakšala njihova vizualizacija. Imunohistokemijske metode se koriste u procesu lokalizacije specifičnih antigena u tkivu pomoću ciljano usmjerenih antitijela koristeći osnovni proces u imunologiji da se određeno antitijelo veže i prepozna samo ciljani antigen. Histokemijske metode bojenja generalizirano prikazuju pojedine strukture dok imunohistokemijske metode ciljano prikazuju pojedinačni epitop.

Materijali i metode: U patohistološkom laboratoriju Zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ KBC „Sestre milosrdnice“ se rutinski koristi 150 antitijela i 15-20 histokemijskih metodabojenja, kako bi omogućili što točniju i precizniju patohistološku dijagnozu. Iz arhivskog materijala Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ KBC „Sestre milosrdnice“ su izvađeni podaci od 01.01.2022. – 31.12.2022. u svrhu usporedbe histokemijskog i imunohistokemijskog bojenja za pojedine metode i patohistološke entitete. Izdvojili smo dvije skupine bolesnika kod kojih je potrebno koristiti obje metode kako bi se dobila konačna patohistološka dijagnoza.

Prva skupina uzoraka odnosi se na dokazivanje *Helicobacter pylori* u sluznici želuca. Druga skupina uzoraka odnosi se na postavljanje dijagnoze karcinoma prostate.

Za dokazivanje *H. pylori* u sluznici želuca koristimo histokemijsko bojanje po Giemsi (Merck – Giemsa's azur eosin methylene blue solution). Ako je rezultat negativan ili nejasan, a temeljem histologije se očekuje kolonizacija sluznice *Helicobacterom* radimo imunohistokemijsku metodu (DAKO, FLEX Anti *Helicobacter Pylori*). Tako jasno možemo odrediti da li se radi o kolonizaciji i slici kroničnog ili aktivnog gastritisa.

Kod sumnje na karcinom prostate inicijalna dijagnoza se najčešće postavlja na rezovima iglenih biopsija bojenim standardnom hemalaun-eozin metodom. U pojedinim slučajevima je teško postaviti definitivnu dijagnozu bez dodatnih histokemijskih i imunohistokemijskih metoda. Histokemijska metoda koje nam pomaže u dijagnostici karcinoma prostate je bojenje AlcianPAS (DAKO AB/PAS), koje se koristi u svrhu dokazivanja mucinoznog sadržaja u tumorskim žlijezdama, a koji inače nije prisutan u normalnim žlijezdama tkiva prostate. Ukoliko i dalje nije moguće definitivno postaviti dijagnozu, imunohistokemijsko bojenje s p63 (DAKO PROTEIN CLONE DAK-P63) koje prikazuje bazalne stanice će biti negativno kod karcinoma prostate. Kombinacija dvije navedene metode daje najbolji i najbrži rezultat u konačnoj dijagnozi.

Rezultati: U 2022. godini u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ KBC „Sestre milosrdnice“ primljena su 2451 uzorka sluznica želuca. Na 1180 uzoraka je rađeno bojenje Giemsom, što iznosi 48,1 %. Na 98 uzoraka je rađena imunohistokemijska metoda *Helicobacter pylori*, što iznosi 4 % od svih uzoraka.

U 2022. godini u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ KBC „Sestre milosrdnice“ primljen je 491 uzorak cilindra prostate. Na 30 uzoraka je rađeno AP bojenje, što iznosi 6,1 %. Na 85 uzoraka je rađena imunohistokemija, što iznosi 17,3 % od svih uzoraka.

Zaključak: Iako su imunohistokemijske metode sofisticiranije i preciznije u patohistološkoj dijagnostici, histokemijske metode su još uvijek važan dio rutinske obrade preparata, a u nekim slučajevima i neophodne kako bi radni proces bio što brži i efikasniji. Na taj način se dijagnoza postavlja brže, a troškovi se mogu smanjiti. Histokemijske metode su pomoć u dijagnostičkom algoritmu te mogu služiti kao probir za ciljano imunohistokemijsko bojenje kako smo i prikazali u navedenim skupinama pacijenata.

Ključne riječi: sluznica želuca, prostata, histokemija, imunohistokemija, Giemsa, Alcian-PAS, *Helicobacter pylori*, p63

SEKUNDARNO KORIŠTENJE CITOLOŠKIH RAZMAZA OBOJENIH MGG ZA IMUNOHISTOKEMIJSKO BOJENJE KOD KARCINOMA DOJKE

Sanja Skočić¹, Marija Škerlj², Zoran Aćimović¹, Melita Perić Balja¹, Patricija Sesar¹, Vesna Ramljak², Snježana Ramić¹

¹Odjel za onkološku patologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak", KBC "Sestre Milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

²Odjel za kliničku citologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju "Ljudevit Jurak", KBC "Sestre Milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

Prilikom dijagnostike karcinoma dojke, posebice uznapredovalog stadija bolesti i teško dostupnih lezija, citopunkcija je često prvi izbor dobivanja uzoraka. Obzirom da je količina materijala dobivenog citopunkcijom ograničena, maligne stanice mogu biti prisutne na svega nekoliko razmaza te ponekad nema dovoljno materijala za imunocitokemijsko bojenje. Stoga je cilj našeg rada prikazati mogućnosti primjene citoloških razmaza obojenih May-Grünwald Giemsa citološkim bojenjem u imunohistokemijskom bojenju na receptore za estrogen (ER) i GATA-3 pri dijagnostici karcinoma dojke. Kako bismo potvrdili adekvatnost metode, dobivene rezultate imunohistokemijskog bojenja na odbojanom citološkom razmazu usporedit ćemo s rezultatima imunohistokemijskog bojenja na histološkim uzorcima karcinoma dojke dobivenim iglenom ili velikom biopsijom (podaci preuzeti iz patohistološkog nalaza, PHD).

Istaživanje smo proveli na 15 citoloških razmaza obojenih rutinskom citokemijskom metodom MGG kod kojih imamo dostupne i histološke materijale. Prema patohistološkom nalazu svi karcinomi su imali pozitivan ER. Iz arhive Odjela za kliničku citologiju izvađena su stakla citoloških razmaza punktata dojke obojena po MGG. Proces imunohistokemijskog bojenja MGG razmaza započinjemo odbojavanjem u apsolutnom alkoholu 10-ak minuta te potom stavljamo u destiliranu vodu radi lagane rehidracije (također 10-ak minuta). Potom je stakla potrebno termički obraditi i provesti demaskiranje antigena što provodimo kuhanjem preparata u PT Linku ili u Ventana BenchMark uređaju gdje se proces obavlja automatski. Za istraživanje smo koristili dokazivanje izraženosti ER čiji je postupak proveden po standardnom protokolu u Dako Autostaineru i izraženost GATA-3 čiji je postupak proveden u Ventana BenchMarkGX uređaju. Za procjenu podudarnosti pozitivnog nalaza korišten je online kalkulator <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa2/>.

Dobiveni rezultati pokazuju izraženost ER u svim uzorcima odbojenog citološkog razmaza koje smo potom usporedili s izraženošću ER navedenom u PHD nalazu. Kod četiri uzorka smo imali PHD nalaz na iglenoj biopsiji. Prosječna izraženost ER u citološkim razmazima tih uzoraka je $90,5 \pm 13,7 \%$ u usporedbi s $91,3 \pm 8,9 \%$ iz PHD nalaza. Kod 10 uzoraka imali smo podatak izraženosti ER na velikoj biopsiji. Prosječna izraženost ER u citološkim razmazima tih uzoraka je $96,6 \pm 4,8 \%$ u usporedbi s $99 \pm 2,8 \%$ iz PHD nalaza. Svih 15 uzoraka pokazuje pozitivitet na GATA-3 u citološkim razmazima. Uzimajući u obzir podudarnost pozitiviteta ER i GATA-3 u citološkom uzorku i PHD nalazu kappa koeficijent podudarnosti je 1,0 za oba istraživana proteina.

Na osnovi naših rezultata možemo zaključiti da se MGG obojeni razmazi / stakla mogu odbojiti i koristiti u imunohistokemijskom bojenju bez gubitka na kvaliteti razmaza. Ova metoda primjenjiva je u slučaju oskudnih materijala citopunkcije kod kojih nemamo sigurnost u prisutnost malignih stanica u svim uzorcima, a ponavljanje uzorkovanja je otežano. Rad će također poslužiti kao polazna točka za uzorkovanje većeg broja bolesnika kako bi potvrdili prikazane preliminarne rezultate.

Ključne riječi: karcinom dojke, citološki razmaz, MGG, imunohistokemija, ER, GATA-3

FORMALNO CJELOŽIVOTNO OBRAZOVANJE: MEDICINSKO – LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Denira Oslaković, **Silvija Grbin**

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

U suvremenom svijetu bitan čimbenik razvoja društva je znanje. Sve više se budi svijest o korištenju novih ideja, informacija te stjecanje novih znanja i vještina. Tržište rada iznimno je dinamično te zahtijeva konstantnu prilagodbu novim uvjetima. Upravo obrazovanje je ono kojemože zadovoljiti uvjete koji su potrebni. Promicanje razvoja znanja i sposobnosti omogućava ljudima prilagodbu u različite sfere društva te aktivno sudjelovanje u svim sferama društvenog i gospodarskog života. Na taj način pojedinci imaju priliku utjecati na vlastiti život i prilike koje im život pruža. Postoje različiti oblici obrazovanja, ali je važno staviti naglasak na formalno obrazovanje koje je svima dostupno i koje se izvodi u institucionalnim i javno verificiranim oblicima obrazovanja gdje pojedinci stječu stručna znanja, vještine i sposobnosti.

Formalno obrazovanje se odnosi na sistem obrazovanja koji je organiziran i strukturiran prema određenim standardima, propisima i kurikulumima te se obično provodi u okviru institucija kao što su škole, fakulteti i sveučilišta. Obično se provodi kroz različite razine, uključujući osnovno obrazovanje, srednje obrazovanje i visoko obrazovanje. Cilj mu je pružiti učenicima temeljno znanje, razvijati kritičko razmišljanje i pripremiti ih za profesionalnu karijeru ili daljnje studije. Formalno obrazovanje može se razlikovati od jedne zemlje do druge u pogledu sadržaja, organizacije i trajanja školovanja.

S obzirom na medicinsko-laboratorijsku djelatnost, formalno obrazovanje ima poseban značaj. U ovom se sektoru stjecanje specifičnih znanja i vještina odnosi na analizu i dijagnostiku medicinskih uzoraka te upravljanje laboratorijskim opremom. Formalno obrazovanje u ovoj oblasti obuhvaća obuke i tečajeve za laboratorijske tehničare i stručnjake, gdje se uči o metodama analize, sigurnosti na radu i etičkim aspektima rada u laboratorijima. Također, medicinsko-laboratorijsko formalno obrazovanje može uključivati akademske programe na sveučilištima, gdje se studenti specijaliziraju za različite aspekte medicinsko-laboratorijskog rada. Neovisno o kojoj se zemlji radi, formalno obrazovanje uvijek ima jasno definiranu strukturu i ciljeve. Znanja i vještine se pružaju učenicima na temelju kurikula koje su osmislili nastavnici za pojedini razred. Također se temelji na određenim standardima koji su postavljeni na nacionalnoj razini i po kojima se određuje što bi učenici trebali naučiti u određenim razredima ili fazama školovanja. Nakon završenog formalnog obrazovanja učenici obično dobivaju svjedodžbe, diplome ili certifikate koji potvrđuju njihovu razinu obrazovanja i kompetencija. U formalnom obrazovanju postoji sustav ocjenjivanja koji se koristi za procjenu uspjeha učenika, a temelji se na pismenim i usmenim ispitivanjima i ocjenama koje dodjeljuju nastavnici. Formalno obrazovanje uključuje stručne nastavnike i profesore koji su odgovorni za prenošenje znanja i vještina učenicima. Obično ima jasno određen raspored i trajanje.

U današnje vrijeme, medicinsko-laboratorijski sektor se kontinuirano razvija, uz napredak u tehnologiji i dijagnostičkim metodama. To dodatno naglašava potrebu za cjeloživotnim obrazovanjem i učenjem kako bi se održala relevantnost i konkurentnost u ovom području. Zahvaljujući informacijskim i komunikacijskim tehnologijama, radno aktivne osobe imaju mogućnost uključiti se u programe cjeloživotnog obrazovanja i učenja, poboljšati svoje sposobnosti i znanja te pratiti najnovije trendove u medicinsko-laboratorijskom sektoru. Cjeloživotno učenje postaje ključno za medicinske, laboratorijske profesionalce kako bi ostali stručni i pružili visokokvalitetnu uslugu u dijagnostici i istraživanju.

Ključne riječi: formalno obrazovanje, cjeloživotno obrazovanje, medicinsko-laboratorijska dijagnostika

METODA *IN SITU* HIBRIDIZACIJE U ODJELU ZA HISTOPATOLOGIJU SELVITA d.o.o. ZA ISTRAŽIVANJE I RAZVOJ

Gordana Jelić, Ana Peris, Ana Bosak, Mirela Janjić, Sonja Vidović Iviš, Nora Pacenti, Maja Antolić, Anja Ognjenović, Vuk Milutinović, Snježana Čužić

Odjel za histopatologiju, Selvita d.o.o. za istraživanje i razvoj, Zagreb, Hrvatska

In situ hibridizacija je molekularna tehnika detekcije i lokalizacije specifičnog slijeda nukleinskih kiselina unutar stanica. Unutar Odjela za histopatologiju, *In vivo* farmakologije i toksikologije, tvrtke Selvita d.o.o. za istraživanje i razvoj, kao materijal za tehniku *in situ* hibridizacije koriste se: humano tkivo uzorkovano prilikom resekcije ili biopsije u suradnim kliničkim ustanovama, tkivo laboratorijskih životinja iz pokusa, uzorci tkiva koji sadrže kost nakon procesa dekalcinacije, te tanki rezovi (200 µm) humanog i animalnog tkiva i staničnih linija uzgajanih na membrani, koji se koriste u staničnim testnim sustavima.

Pomoću automatiziranog sustava VENTANA DISCOVERY ULTRA (Roche, Švicarska) moguća je detekcija jedne ili više nukleinskih kiselina (glasnička RNK, mRNA) u tkivu prethodno fiksiranom u formalinu i uklopljenom u parafinske kocke. Sustav se sastoji od 30 ladica za predmetna stakalca s individualnim grijanjem i 35 pozicija za dodavanje reagensa što omogućuje dodavanje ili uklanjanje kemikalija i otpada bez prekidanja procesa te na taj način poboljšava kvalitetu, tijekom rada i učinkovitost procesa same *in situ* hibridizacije.

Rezovi debljine 4mm se deparafiniraju, te prolaze proces pripreme prije hibridizacije koji uključuje primjenu vodikova peroksida i proteaza, nakon čega slijedi hibridizacija ciljne mRNA s komplementarnim nizom baza, tzv. probom. Jačina signala koji označava uspješno vezanje mRNA s komplementarnom probom se pojačava u nekoliko koraka, te vizualizacija signala putem kemijske reakcije koja uključuje peroksidazu (HRP) ili označavanje fluorescentnim spojevima. U našem laboratoriju uspješno se prikazuje prisutnost dvije različite mRNA unutar tkiva koristeći fluorescentno označene probe.

Svaki uzorak tkiva obrađuje se koristeći tri različite probe: ciljnoj mRNA komplementarnu probu, pozitivnu i negativnu kontrolu. Koristeći probu koja se veže na jednu od u stanicama široko rasprostranjenih mRNA, npr. PPIB, utvrđuje se očuvanost mRNA u tkivu (pozitivna kontrola). S druge strane, primjenom komplementarne probe usmjerene na slijed nukleotida mRNA koja nije prisutna u stanicama sisavaca isključuje se nespecifično vezanje za mRNA sisavaca (negativna kontrola).

Pripremljena histološka stakla pretvaraju se u digitalni format uporabom skenera histoloških preparata AxioScan.Z1 (Zeiss, Njemačka), a potom se analiziraju uz pomoć programa za digitalnu analizu slike (Visiopharm, Danska).

Ključne riječi: translacijska patologija, stanične linije, *in situ* hibridizacija, duplex *in situ* hibridizacija

45 GODINA KLINIČKOG ZAVODA ZA PATOLOGIJU I CITOLOGIJU KBC-a ZAGREB

Martina Abramović, Ivana Šćrbak, Anita Breški

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb osnovan je 1978. godine. Tada je zaposleno tri tehničara, tri pomoćnika obducenta i pet patologa koji su bili smješteni na lokaciji Rebro. Danas, 45 godina kasnije, zavod djeluje na četiri odvojena radilišta: Rebro, Petrova, Šalata i Jordanovac i zaposleno je 103 djelatnika od kojih je 13 zdravstveno-laboratorijskih tehničara, 26 prvostupnika laboratorijske dijagnostike, 6 molekularnih biologa, 32 liječnika specijalista, 7 specijalizanata, 7 pomoćnika obducenta, 6 administratora te 5 peračica. Godišnje se patohistološki obradi uzorke više od 32000 pacijenata, napravi se više od 55000 imunohistokemijskih analiza, više od 500 elektronskomikroskopskih analiza, te više od 2200 analiza u sklopu laboratorija za molekularnu patologiju. Osim kliničkog rada u Zavodu se obavlja znanstvena i obrazovna djelatnost: dodiplomska i poslijediplomska nastava, kao i edukacija specijalizanata iz područja patologije i citologije te specijalizanata iz drugih područja medicine. Prošle godine uveli smo integrirani laboratorijski informacijski sustav koji revolucionira procese prikupljanja, obrade i analize podataka. Time smo postigli novu razinu učinkovitosti, a smanjili mogućnost greške. Trenutno smo u procesu postavljanja novog sustava koji donosi digitalizaciju na polje patologije. S pomoću visokokvalitetnih digitalnih mikroskopa i softvera za obradu slika, nećemo se više morati oslanjati na tradicionalne mikroskopske preparate. Digitalizacija patoloških uzoraka omogućit će brz pristup preciznim digitalnim slikama, a integracija s bolničkim informacijskim sustavom omogućit će potpunu transparentnost pacijentovih podataka i poboljšati dijagnostičke procese. Ovo je samo još jedan korak prema naprijed u kontinuiranom nastojanju da se pacijentima osigura najpreciznija dijagnoza. Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb ne samo da odražava dugogodišnje iskustvo i stručnost, već je i pionir u uvođenju tehnoloških inovacija koje postavljaju nove standarde u medicinskoj dijagnostici. Naš neprestani trud u istraživanju i implementaciji najnovijih tehnologija čini nas važnom institucijom na području patologije.

Ključne riječi: zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb, 45 godina

EVALUACIJA METODE IZRADE STANIČNOG BLOKA IZ UZORKA TEKUĆINSKE CITOLOGIJE FIKSIRANIM U BD CytoRich™ SPREMNICIMA

Ivana Barač, Miran Židić, Martina Bogdan Pleština

Odjel za Citologiju, Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar Split, Split, Republika Hrvatska

Stanični blok predstavlja sediment tekućeg uzorka ili uzorak tkiva dobiven punkcijom tankom iglom (engl. *Fine Needle Aspiration*, FNA) uklopljen u parafin. U rutinskom radu koristi se kao pomoć u citološkoj dijagnostici zbog karakteristike očuvanja strukture i morfologije staničnih struktura i koncentracije stanica iz uzorka. Preduvjet kvalitetnog staničnog bloka je i kvalitetno obrađen uzorak. Tako obrađeni uzorci, u konačnici, ekvivalent su tkivnim isječcima te ih se kao takve i obrađuje. Metoda staničnog bloka svojevrsan je most između citološke i histološke analize uzoraka. Rezovi staničnih blokova u usporedbi s klasičnim citološkim razmazima superiorniji su za imunocitokemijsku analizu jer su kvalitetom imuno-bojenja istovjetni imunohistokemijskom bojenju histoloških rezova tkiva fiksiranih u formalinu i uklopljenih u parafinske blokove. Naročito je važno što se na predmetna stakalca s rezovima iz staničnog bloka apliciraju i rezovi parafinskih preparata koji služe kao pozitivna kontrola traženog bojenja. Također, moguće ih je koristiti i u molekularnoj dijagnostici. Zahtjevi molekularne dijagnostike jesu što veća populacija stanica na manjoj površini za što je idealna metoda staničnog bloka. Više je opisanih metodologija izrade staničnih blokova. Metodologije se razlikuju u načinu ispiranja, fiksativima te načinu transporta uzorka. Odabir metode ovisi o instrumentaciji i financijskim mogućnostima laboratorija. Na našem odjelu koristimo se *in house* modificiranom agar metodom s 4 % formaldehidom kao fiksativom koja je i jedna od najkorištenijih u rutinskom radu u svijetu. Uvođenjem u rutinski rad sistema tekućinske citologije (engl. *Liquid-based cytology*, LBC) s pripadajućim fiksativima (BD SurePath™ i CytoRich™), pojavila se potreba evaluacije izrade staničnog bloka i iz uzoraka dobivenih ovom vrstom fiksacije. Cilj jebio izraditi protokol za izradu staničnog bloka iz LBC uzorka usporediv kvalitetom s *in house* agar metodom koju rutinski izvodimo.

Za evaluaciju metode odabrani su arhivski uzorci za koje je procijenjeno da su dostatni brojem stanica pregledom predmetnih stakalaca sedimenata dobivenih citospinom i bojanih May-Grünwald-Giemsa (MGG) metodom te za koje je u rutini tražena izrada staničnog bloka agar metodom. Uključeni su uzorci pristigli na odjel u rujnu i listopadu 2023. godine. Za evaluaciju korišteni su uzorci svih tipova (predominantno pleuralni izljevi i ascitesi). Isključni kriterij bila je mala celularnost u primarom uzorku, nedostatan volumen uzorka za izradu staničnog bloka dvjema metodama te dug vremenski odmak od uzorkovanja. Odabrani uzorci iz primarnog transportnog spremnika bez konzervansa i fiksativa pohranjeni su u što kraćem roku u BD CytoRich™ spremnike. Nakon standardne LBC obrade materijala u automatiziranom sustavu u tzv. C-tubi (epruveta za centrifugu nalik tipu falcone) ostao je koncentrirani sediment stanica uzorka koji se koristio za izradu staničnog bloka. Nakon resuspenzije u 4

%-tnom formaldehidu u kojem se stanice dodatno fiksiraju C-tuba se ponovno centrifugira, odlije se supernatant i dodaje eozin za kontrastiranje. U sljedećem koraku dodan je tekući agar te su stanice mekanom jednokratnom sterilnom ezom raspoređene unutar želatinozne mase. Uzorak se ponovno centrifugira kako bi se stanice čim više koncentrirale unutar tekućeg agara. U ovom koraku ključna je brzina manipulacije uzorkom zbog homogenizacije i koncentracije stanica. Uzorak potom odstoji najmanje sat vremena u hladnjaku kako bi došlo do stezanja agara. Na dnu C-tube nastaje želatinozni obli stožac koji se tvrdom jednokratnom sterilnom ezom uz pomoć podtlaka izvlači iz C-tube, reže na pola jednokratnim sterilnim skalperima, polaže u označene kazete sa spužvicama te se uranja u 4 % formaldehid na fiksaciju. Nakon toga se blokovi standardno obrađuju u automatiziranom tkivnom procesoru gdje se i uklapaju u parafin i potom mikrotomom režu. Rezovi staničnih blokova boje se standardnim hematoksilin-eozin (H-E) bojenjem.

Evaluacija staničnih blokova vršena je pregledom rezova bojenim HE metodom. Rezovi staničnih blokova dobiveni iz LBC fiksativnih spremnika imali su koncentriraniju populaciju

stanica od posebnog interesa na manjoj površini. Razlog tomu je što se u obradi uzoraka LBCmetodom eliminiraju sluz, krv i ne-dijagnostički elementi koji u klasičnoj agar metodi mogu dovesti do lošeg stezanja agara (pogotovo kad se radi o hemoragičnim uzorcima).

Zaključno, izrada staničnih blokova iz ostatka LBC uzoraka fiksiranim u BD CytoRich™ spremnicima rezultira jednako kvalitetnim staničnim blokovima kao i klasičnom agar metodom.

Ključne riječi: tekućinska citologija, stanični blok, agar

PROCES VALIDACIJE I ISKUSTVA NAKON UVOĐENJA MILESTONE TKIVNOG PROCESORA U RUTINSKI RAD NA ODJELU PATOLOGIJE KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT

Antonio Barać

Odjel za patologiju, Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar Split, Split, Republika Hrvatska

Suvremena patohistološka laboratorijska djelatnost zahtijeva brzu i kvalitetnu obradu tkivnih isječaka te preciznu i pravovremenu dijagnostiku. Zbog suvremenih kliničkih i dijagnostičkih zahtjeva, ovo područje medicinsko-laboratorijske djelatnosti treba inovacije koje mogu pružiti kvalitetnu patohistološku dijagnostiku i zadovoljiti kriterije suvremene zdravstvene zaštite pacijenata. U ovom kontekstu izuzetno je važno zadovoljiti standardne patohistološke protokole rada u smislu predanalitičkih čimbenika. U tom smislu, Milestone Logos tkivni procesor omogućuje fiksaciju tkivnih isječaka unutar komore uređaja, uz kontrolirane i standardizirane korake procesiranja tkiva, a bez odgode patohistološke dijagnostike zbog ostavljanja tkiva u dofiksaciji do sljedećeg radnog dana. Taj proces se odvija u formalinu, a ova aktivna fiksacija uzoraka odvija se suvremenom metodom djelovanjem mikrovalova koja omogućuje procesiranje nefiksiranih tekuće preuzetih isječaka tkiva. Koriste se komercijalni reagensi bez potrebe za prelijevanjem istih prilikom njihove izmjene. Tijekom procesiranja tkiva ne koristi se ksilol kao agens za pročišćavanje prije impregnacije parafinom. Intuitivan izgled ekrana omogućuje jednostavnije upravljanje uređajem te svaki korisnik upravlja programom vlastitom prijavom u sustav. Uređaj ima mogućnost automatskog uklapanja (Synergy protokol) uz korištenje komercijalnih silikonskih blokova koji su nakon procesiranja i hlađenja spremni za rezanje. Nadalje, prekonoćno procesiranje i automatsko uklapanje se mogu odvijati paralelno s obzirom na dvije fizički odvojene komore.

S obzirom na navedene značajke tkivnog procesora u smislu suvremene obrade tkiva te prednosti koje pruža u patohistološkoj dijagnostici (vrijeme i kvaliteta fiksacije te automatsko uklapanje), pokrenut je proces validacije kako bi uređaj postao dio rutinskog rada na Odjelu patologije KBC-a Split. Tijekom procesa validacije, tkiva koja su u dotadašnjem radu zahtijevala dofiksaciju, išla su u rad tekućeg dana. Nakon prekonoćnog procesiranja, materijali su uklapani standardnim radnim protokolom, izrezani te su dobivena mikroskopska stakalca bojana metodom hemalaun-eozin (H&E). Svako mikroskopsko stakalce je dano specijalistima patolozima koji su ih uspoređivali u odnosu na stakalca dobivena nakon klasične tkivne obrade te su se obojena stakla evaluirala u smislu kvalitete bojenja i mogućnosti postavljanja dijagnoze. Mikroskopska stakalca su, ovisno o dijagnostičkim potrebama, bojena i imunohistokemijski, tese i taj aspekt patohistološke dijagnostike evaluirao u smislu kvalitete bojenja. Na isti način sei validirao proces automatskog uklapanja.

Tijekom procesa validacije prekonoćnog programa i programa automatskog uklapanja, najveći problem je predstavljalo raspadanje rezova na vodenoj kupelji. To je zahtijevalo prilagodbu (produljenje) vremena impregnacije parafinom i svih ostalih koraka procesiranja tkiva kako bi isječki bili zadovoljavajuće kvalitete. Nakon spomenutog, nije bilo većih problema tijekom rezanja, a patolozi nisu primjećivali razliku u kvaliteti obojenih mikroskopskih stakalaca u odnosu na dotad klasični način procesiranja tkiva, kako za H&E bojenje, tako i za imunohistokemije metode bojenja tkiva. Košarice za procesiranje tkivnih isječaka svojim kapacitetom zadovoljavaju potrebe rutinskog rada u patohistološkom laboratoriju KBC-a Split. Konačno, Milestone tkivni procesor je uveden u rutinski rad na Odjelu patologije KBC-a Split. Zbog komercijalnih reagensa spremnih za korištenje i nekorištenja ksilola u koraku pročišćavanja, laboratorijski djelatnici su sigurniji u radu. Korištenje tkivnog procesora na način da se djelatnici moraju prijavljivati u sustav omogućava kontrolirano korištenje i upravljanje procesorom. Mogućnost fiksacije tekuće preuzetih nefiksiranih isječaka tkiva te modul automatskog uklapanja omogućuju bržu patohistološku dijagnostiku, uz obvezno poštivanje svih ostalih standardnih operativnih postupaka i dobre laboratorijske prakse (primjerena



debljina preuzetih isječaka, standardizirano vrijeme fiksacije i svih ostalih koraka procesuiranjtkiva, a u odnosu na debljinu tkiva).

Ključne riječi: patohistologija, tkivni procesor, automatsko uklapanje

HISTOPATOLOŠKI LABORATORIJ I LABORATORIJ ZA EM ZAVODA ZA PATOLOGIJU MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

Maja Ptičar Andrečić, Dubravka Majsec, Ljiljana Kralj Ljoljić, Ivana Birek, Dean Perin, Ivana Latković, Đurđica Poljan

Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (MEF SuZ), najstariji i najveći sveučilišni institut patologije u Hrvatskoj, osnovan je 1922. godine. Prvi imenovani voditelj instituta bio je Sergej Nikolajevič Saltykow, emigrant iz Rusije i u to vrijeme poznati i međunarodno cijenjeni patolog i vrlo produktivan znanstvenik s radnim iskustvom iz najboljih europskih centara. Od samog početka instituta može se promatrati dijagnostička djelatnost, uključujući biopsije i obdukcije. Brojevi se uvelike razlikuju od razdoblja do razdoblja. Tijekom prvih dvadeset godina godišnji broj biopsija bio je ispod 3000, s oko 1000 obdukcija godišnje. Nakon Drugog svjetskog rata brojke su se povećavale do otprilike 17000 godišnje sredinom šezdesetih i početkom sedamdesetih. Nakon što je na Rebru formiran klinički odjel patologije (1978.), brojevi biopsija su pali gotovo na nulu, iako je obdukcijski pogon ostao prilično opsežan. Postupno, a naročito zadnjih desetak godina zbog sociopolitičkih kretanja, broj biopsija počeo se povećavati (do oko 17000 ove godine). Materijal dolazi iz javnih i privatnih bolnica, ordinacija i kao konzilijarni slučajevi iz cijele Hrvatske. Glavni materijal sastoji se od GI biopsija, kože i ginekologije. Obraduju se i neki specifični materijali kao što su patologija pluća, dojke te pedijatrijska patologija. Osim dijagnostičkog rada, eksperimentalni i znanstveni rad obavlja se na humanim uzorcima kao i u okviru pokusa na laboratorijskim životinjama. U obradi rutinskih i eksperimentalnih materijala koristi se i imunohistokemija. Histološki laboratorij ima pet članova. Sa svojim automatiziranim bojačem, poklapačem, pisačem za kazete te za stakla laboratorij održava poluautomatizirani radni ciklus. Kontrola tijeka rada još uvijek nije uspostavljena zbog činjenice da laboratorij radi u privremenim uvjetima tijekom rekonstrukcije naše zgrade nakon potresa. Informatički uvjeti za njeno uvođenje postoje. EM lab osnovan je 1966. godine kao prva specijalna laboratorijska jedinica na odjelu i prvi dijagnostički medicinski EM u cijeloj tadašnjoj državi (bivša Jugoslavija). Tijekom 80-ih i 90-ih godina laboratorij je dosegao svoj vrhunac s više od 300 primjeraka godišnje, koje je uglavnom analizirala profesorica Mira Šćukanec Špoljar, ali i neki drugi (uglavnom istraživački materijal). Nakon umirovljenja prof. Šćukanec Špoljar, broj pretraga je značajno pao, ali posljednjih godina (unatoč činjenici da laboratorij radi u improviziranim uvjetima, a mikroskop je privremeno montiran u Hrvatskom institutu za istraživanje mozga – HIIM) ponovo raste. Glavni fokus laboratorija u ovom razdoblju je na nefropatologiji, tako da su dodatne vještine (kao što je imunofluorescencija) uključene u laboratorijski rad osoblja koje u ovom času čine dva inženjera kojima povremeno pomaže nedavno umirovljena kolegica s više desetljeća radnog iskustva na tom području.

Ključne riječi: patohistološki laboratorij, EM laboratorij, zavod za patologiju, MEF SuZ



Poster sažeci/ Poster summaries

Hrvatskog društva histo i citotehnologa

MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA NESITNOSTANIČNOG (NSCLC) KARCINOMA PLUĆA

Klara Alduk

Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

Razvoj molekularne dijagnostike raka pluća vodi novim terapijskim postupcima koji su usmjereni točno prema određenim biomarkerima koji su smjernica prema personaliziranom liječenju oboljelih. Najčešći rak pluća je karcinom nemalih stanica (NSCLC), koji čini oko 85 % slučajeva raka pluća. Oko 36 % bolesnika s karcinomom nemalih stanica ima metastaze u trenutku postavljanja dijagnoze. Procjenjuje se petogodišnja stopa preživljavanja bolesnika s uznapredovalim metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica od oko 2 – 13 %. Smatra se kako je rak pluća najčešći uzrok smrti od malignih bolesti u svijetu iz razloga što je operacijsko liječenje i u ranijim stadijima bolesti potencijalno kurativno, dok su u uznapredovalim stadijima bolesti kemoterapija i radioterapija standardni oblici liječenja. Do nedavno su upravo kemoterapija i zračenje bili jedini izbor liječenja raka pluća. Detekcija molekularnih biomarkera EGFR (receptor epidermalnog faktora rasta, engl. *epidermal growth factor receptor*), ALK (kinaza anaplastičnog limfoma, engl. *anaplastic lymphoma kinase*), PDL1 (ligand programirane smrti 1, engl. *programmed death-ligand 1*) i ROS1 (protoonkogen tirozin-proteinkinaza ROS, engl. *Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS*) omogućila je veliki napredak liječenju upravo lijekovima inhibitorima tih mutacija u koliko su prisutne u tumoru. Otkrićem biomarkera onkološki pristup liječenju raka pluća je personaliziran svakom pacijentu prema mutacijama koje su zastupljene u tumoru. Klinička primjena molekularne dijagnostike omogućava razumijevanje mehanizma djelovanja i predviđanje terapijskog učinka.

EGFR receptor ima značajnu ulogu u proliferaciji tumorskih stanica, invaziji, metastaziranju i inhibiciji apoptoze. Određuje se molekularnim testom iz parafinskog bloka ili citološkog razmaza na PCR-u (lančana reakcija polimerazom, engl. *Polymerase chain reaction*) putem izolacije i kvantifikacije pomoću izolacijskog kita te kita za detekciju EGFR mutacije. Kod pozitivne ekspresije EGFR-a u tumorskim stanicama raka pluća radi se procjena i uvođenje lijekova koji ciljano inhibiraju EGFR, a to su inhibitori tirozin kinaza. Danas se koriste u prvoj liniji liječenja. Postotak pozitivnih pacijenata s nesitnostaničnim karcinomom pluća na našim područjima je oko 11 – 14 % od svih oboljelih, dok Azijati imaju EGFR pozitivne mutacije i do 40 % pacijenata oboljelih od raka pluća.

PDL1 je proteinski biomarker koji igra ključnu ulogu u regulaciji imunološkog odgovora u tijelu. Najpoznatiji je po svojoj povezanosti s karcinomom i imunoterapijom, a posebno u području inhibitora imunoloških kontrolnih točaka. PDL1 se očitava na površini tumorskih stanica, izražava se postotcima te uključuje stanice karcinoma i imunološke stanice. Visok postotak ekspresije PDL1 pomaže tumoru zaobići imunološki odgovor pacijenta i važan je za procjenu vjerojatnosti da će pacijent s karcinomom pluća imati korist od terapije inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka. Najčešća metoda određivanja postotka PDL1 u tumoru pluća je imunohistokemijsko bojenje iz parafinskog bloka tumora.

ROS1 je fuzija gena detektirana u oko 2 % slučajeva nesitnostaničnog karcinoma pluća.

Najčešće se pojavljuje kod mlađih i ljudi koji nikada nisu pušili cigarete. ROS1 fuzijski gen je nenormalan gen koji nastaje iz fuzije gena ROS1 s drugim genima zbog kromosomske translokacije. Smatra se da ROS1 fuzijska kinaza izražena fuzijskim genom ROS1 promovira proliferaciju stanica karcinoma. U fuzijama dolazi do značajnih delecija i translokacija među ROS1 kromosomima. Ciljana terapija za bolesnike raka pluća s pozitivnom mutacijom na ROS1 su selektivni inhibitori tirozin kinaza i ROS1 fuzija. Djeluju tako da blokiraju kinaznu aktivnost fuzija što dovodi do apoptoze stanica tumora koji je nastao fuzijama ROS1 gena.

ALK je kratica za kinazu anaplastičnog limfoma, izvorno je opisan u limfomu, može se eksprimirati u karcinomu pluća nemalih stanica. ALK se normalno nalazi u tkivu embrija i odgovoran je za embrionalni razvoj živčanog puta. Prestaje djelovati pri zadnjim mjesecima još u maternici. Pojava ALK ekspresije kod ljudi dolazi preuređenjem i spajanjem s nekim drugim genom što se naziva ALK fuzija. Kao takav može izazvati karcinom pluća koji je nastao

upravo zbog ALK fuzije. ALK se dokazuje imunohistokemijskim bojenjem, a može se dokazati FISH metodom na promjenama na kromosomima, PCR-om i tekućinskom biopsijom DNA (deoksiribonukleinska kiselina, engl. *deoxyribonucleic acid*) iz krvi.

Informacije dobivene molekularnom dijagnostikom rezultiraju boljim razumijevanjem bolesti, dijagnostici podtipova tumora i što je najbitnije, olakšava izbor ciljane terapije.

Ključne riječi: karcinom pluća, molekularna dijagnostika, *EGFR*, *ALK*, *PDL1*, *ROS1*, personalizirano liječenje

***BRAF* (LJUDSKI GEN KOJI KODIRA B-RAF PROTEIN KINAZU) – MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA MALIGNOG MELANOMA**

Jasmina Bakula

Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

Maligni melanom nastaje od melanocita u pigmentiranom području: u koži, sluznicama, očima, probavnom sustavu i CNS-u (centralnom nervnom sistemu). Metastaze su povezane s dubinom invazije u dermis. Dijagnoza se postavlja biopsijom. Incidencija od pojave melanoma se znatno povećava u cijelom svijetu, no češći je kod ljudi svijetle puti, svijetlih očiju i povećanim brojem madeža na koži. Faktori rizika su i izlaganje suncu, opterećena obiteljska anamneza, veliki broj melanocitnih nevusa. Oko 40 – 50 % melanoma razvija se od pigmentiranih madeža, skoro svi ostali nastaju od melanocita u normalnoj koži. Melanomi se razlikuju po veličini, obliku i boji, (obično su tamno pigmentirani) sklonosti invaziji i metastaziranju. Izlječenje i prognoza ovise o ranoj dijagnozi i ranom liječenju. Metastaziranje melanoma se zbiva putem krvnih i limfnih žila. Može doći do neposrednih metastaza u kožu i unutarnje organe, a ponekad se metastatski čvorovi otkriju prije otkrivanja primarne promjene. Lokalne metastaze nastaju stvaranjem bližih satelitskih papula ili čvorova koji mogu i ne moraju biti pigmentirani.

Dijagnoza malignog melanoma se postavlja ekscizijom promjene, obrađene patohistološkim postupkom i procesiranjem. Patolog na temelju hemalaun – eozin tehnike bojenja te imunohistokemijskim markerima postavi dijagnozu malignog melanoma, njegov tip, stupnjevanje po Clarku i Breslowu. Dubina zahvaćenog tumora se mjeri po Breslowu dok se razina promjene mjeri po Clarku.

BRAF je gen koji kodira protein RAF obitelji serin / trionin protein kinaza, uloga mu je u diferencijaciji stanica. *BRAF* je uključen u slanje signala koji kontrolira rast. Identifikacija mutacije *BRAF* kod malignog melanoma, koja se najčešće događa na kodonu V600 važan je onkološki podatak. Lijekovi koji ciljaju *BRAF* puteve u smislu inhibicije protein kinaznih putevaradikalno su promijenili kliničku praksu i ishode uznapređovalog ili metastatskog melanoma. Mutacije *BRAF* se javljaju u približno 50 % svih kožnih melanoma. Ciljane terapije su pokazale značajnu korist u adjuvantnom liječenju sa smanjenjem rizika od recidiva. Procjena *BRAF* mutacija smatra se temeljnim dijagnostičkim postupkom zbog pristupa individualnom liječenju velikim postotkom preživljenja. *BRAF* inhibitori su izbor lijeka za melanome s pozitivnom mutacijom na *BRAF* gen. Dijagnostika *BRAF* radi se na parafinskom rezu malignog melanoma na način da se područje s najvećim postotkom tumorskih stanica u tkivu uvede u postupak izolacije tumorske DNA. Kvantificira se cjelokupna tumorska DNA te se na temelju izmjerene DNA standardnim postupkom za pripremu PCR reakcije priredi uzorak. Neke studije pokazuju kako se javlja rezistencija na liječenje malignog melanoma *BRAF* inhibitorima, što je otvorilo put i drugim inhibitorima *BRAF* mutacija, ovo sve potiče na viši stupanj razumijevanja djelovanja *BRAF* inhibitora i proširenjem novih mehanizama vezanih uz inhibiciju mutacija povezanih s terapijama liječenja.

Ključne riječi: maligni melanom, metastaze, ciljana terapija, *BRAF*

MIKROSATELITNA NESTABILNOST TUMORA

Mia Galić

Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

Mikrosatelitna nestabilnost je stanje velikih predispozicija za mutacije kod kojih posljedično nastaju tumori uslijed poremećenog popravka neusklađenosti DNA (deoksiribonukleinska kiselina, engl. *deoxyribonucleic acid*). MMR (popravak neusklađenosti DNA, engl. *mismatch repair*) ima funkciju ispravljanja pogrešaka koje se spontano javljaju tijekom replikacije DNA kao što su nepodudaranja pojedinih parova baza, kratke insercije i delecije. Proteini uključeni u MMR ispravljaju pogreške polimeraza formiranjem kompleksa koji se veže na neusklađeni dio DNA uklanjajući pogrešku umetanjem pripadajuće sekvence na mjesto na kojem je došlo do pogreške. Struktura mikrosatelitne nestabilnosti sastoji se od ponovljenih nukleotida koji su najčešća GT/CA (gvanin-timin / citozin-adenin) ponavljanja. Mikrosatelitna nestabilnost uzrok je nastajanja puno tumora od kojih je najčešći karcinom debelog crijeva. Mikrosateliti predstavljaju kratke sekvence ponavljajuće DNA u genomu.

Status mikrosatelita može biti stabilan i nestabilan, ovisno o tome mijenja li se broj ponavljanja mikrosatelita u genomu ili ne. U tumorima status mikrosatelita koristi se kao biomarker koji ukazuje na učestalost mutacija u genomu raka. Mutacije mikrosatelita mogu uzrokovati pogreške u kopiranju DNA, što može potaknuti razvoj raka. Mikrosatelitna nestabilnost je stanje u kojem dolazi do visoke stope mutacija zbog nepravilnog popravka i neusklađenosti DNA (MMR). Prisutnost MSI (mikrosatelitna nestabilnost, engl. *microsatellite instability*) ukazuje na abnormalno funkcioniranje MMR-a. MMR je odgovoran za ispravljanje grešaka koje nastaju spontano tijekom replikacije DNA, kao što su nepodudaranosti pojedinih parova baza ili kratke insercije ili delecije. Oštećene stanice koje imaju nepravilno funkcioniranje MMR nisu u mogućnosti ispraviti pogreške koje se javljaju tijekom replikacije DNA, što dovodi do nakupljanja novih fragmenata mikrosatelita. Osim karcinoma debelog crijeva, MSI se nalazi u karcinomu endometrija i povezan je s lošijim ishodima i osjetljivosti na onkološku terapiju.

Za procjenu statusa mikrosatelita u tumorima potrebno je provesti gensku analizu tkiva tumora.

Takva analiza pokazuje identifikaciju i brojanje ponavljanja mikrosatelita u genomu. Radi se imunohistokemijski, analiziraju se četiri gena, MSH6 (MutS homolog 6), PMS2 (PMS1 homolog 2, mismatch repair system component), MLH1 (MutL protein homolog 1), i MSH2 (MutS homolog 2). Otkrivanje MSI može ukazivati na veliku vjerojatnost uspješnog liječenja imunoterapijom što može poboljšati ishode liječenja i kvalitetu života pacijenta.

Lynch sindrom nastaje zbog genskih mutacija koje dovode do narušavanja popravka DNA. Osobe s ovim sindromom izložene su značajno povećanim šansama i doživotnom riziku od razvoja kolorektalnog karcinoma. Za potvrdu sindroma, potrebno je testiranje na mikrosatelitnu nestabilnost imunohistokemijom ili genskim testiranjem. Kriteriji za postojanje Lynchovog sindroma su tri sljedeća elementa iz anamneze: tri ili više rođaka s kolorektalnim karcinomom, kolorektalni karcinom zahvaća barem dvije generacije i barem jedan slučaj kolorektalnog karcinoma prije dobi od 50 godina.

Nastanak i klinički tijek kod karcinoma uzrokovanih Lynchovim sindromom rezultat su mnogobrojnih genetskih faktora, faktora sredine i njihovih interakcija. MSI je genetski marker koji se koristi u dijagnostici Lynch sindroma.

Ključne riječi: mikrosatelitna nestabilnost, karcinom debelog crijeva, mutacije, Lynch sindrom, MSH6, PMS2, MLH1, MSH2

PERSPECTIVE OF DIGITAL PATHOLOGY FOR ROUTINE HISTOPATHOLOGY AND CYTOLOGY LABORATORIES IN GENERAL HOSPITALS

Petra Medac Corak, Natasa Benic, Marina Fraisberger, Zeljko Mijokovic

County General Hospital, Pozega, Croatia

The aim is to evaluate the implementation of Digital Pathology (DP) in general hospitals in Croatia on the subject of benefits and shortcomings as well as analysis of technical requirements.

This evaluation is assembled by a review of literature references and experience with the trial period of DP in General Hospital Pozega.

DP implies Whole Slide Imaging (WSI) and is referred to as Telepathology. Instead of traditional glass slide sample analysis under a microscope, computer monitors and particular software are used to define the peculiarities of samples by a specialist. Another advantage is Artificial Intelligence (AI) which can be used for faster screening of abnormal cells and tissue areas. High-resolution images are stored on the cloud or servers and can be shared for real-time consultations or work remotely. DP could apply to cytology as well. In general hospitals, histopathology and cytology laboratories are often integrated due to a staff shortage. To provide healthcare service, glass slides are frequently sent to the specialist in other hospitals. WSI is an additional step in the laboratory process of slide preparation for analysis. Once a glass slide has been scanned, the image is final. To achieve high-quality slide images for interpretation, quality control and standardisation of the pre-analytical phase are required to avoid glass slide artefacts, immunohistochemistry (IHC) misexpression or reduced fluorescence in situ hybridisation (FISH) signals. Regarding IHC, the importance of glass slide quality refers to ER, PR, Her-2 and Ki-67 scoring by either remote specialist or AI in terms of avoiding non-specific antigen-antibody binding that causes background staining and artefacts caused by poor coverslipping slides technique that can potentially interfere with interpretation. Furthermore, engagement of AI through DP could introduce multiplexed IHC in routine work and overcome the limitations of small biopsy samples. Automated systems minimise considerable variations between laboratories and contribute to accuracy, reproducibility and efficiency. They are inevitable for a greater scope of work. Integrated information systems designed for Pathology like Laboratory Information Systems (LIS) collect, consolidate and connect patient data with processed samples and enable the creation of digital archives of clinical data. Implementation into clinical practice has many benefits. Database creation can ensure traceability to all clinical information of one patient and remote slide analysis. Due to a lack of cytology and pathology specialists as well as cytoscreeners, DP can reduce turnaround time (TAT) and laboratory efficiency can be enhanced. Although the integrated solution of imaging and non-imaging data collection for pathology and cytology could be an improvement, data cloud storage security and costs are a great challenge. Implementation of DP in routine work of general hospitals demands standardisation not only of digital interpretation but the whole process of sample and glass slide preparation.

Keywords: digital pathology, artificial intelligence, whole slide imaging, automation, standardisation

PREDSTAVLJANJE ODJELA ZA PATOLOGIJU, CITOLOGIJU I SUDSKUMEDICINU OB ZADAR

Paula Mijolović

Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, OB Zadar, Zadar, Hrvatska

Uvod: Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu u OB Zadar djeluje kao jedan odjel, s jednim rukovoditeljem odjela i jednim odgovornim inženjerom odjela. Djelatnici su podijeljeni na radilišta: citološki laboratorij, patohistološki laboratorij te radilište mrtvozorstva i sudske medicine.

Organizacija rada (djelatnici i lokaliteti): Na odjelu je zaposleno petero liječnika specijalista (tripatologa i dva citologa), četvero specijalizanata (od kojih je dvoje trenutno na specijalizaciji u KB Merkur), sedmero prvostupnika medicinsko-laboratorijske dijagnostike (četvero na patologiji, troje na citologiji – citoskrineri), šestero laboratorijskih tehničara (troje na patologiji i troje na citologiji – od kojih je jedan citoskriner), dvoje pomoćnih radnika na radilištu mrtvačnice te jedan pomoćni radnik koji radi u oba laboratorija. Zbog trenutne situacije s nedostatkom liječnika patologa, otvorena je suradnja s liječnicima iz KBC „Sestre milosrdnice“ iz Zagreba. Administrativne poslove obavljaju troje administratora (dvoje na patologiji, jedan na citologiji). Radilište citološkog laboratorija nalazi se u dijelu prizemlja objekta Odjela za pedijatriju, a sastoji se od prijemnog ureda, ambulante, čekaonice za pacijente, sobe citoskrinera, laboratorija, dvije liječničke sobe te čajne kuhinje. Radilište patohistološkog laboratorija te mrtvačnica s obdukcijom salom smješteni su u zasebnom objektu nekadašnjeg „Zavoda za patološku anatomiju“. U objektu su smješteni prijemni ured, soba rukovoditelja odjela i još dvije liječničke sobe, soba odgovornog inženjera odjela, soba za preuzimanje, laboratorij za kalupljenje, rezanje i rutinsko bojanje, imunohistokemijski laboratorij, obdukcijaska sala i mrtvačnica te čajna kuhinja. Soba specijalizanata trenutno je, u nedostatku prostora, smještena na trećoj lokaciji, u prostoru bivše anesteziološke ambulante u tzv. „zgradi stare interne“. Rad na svim radilištima je organiziran u jutarnjoj smjeni, od ponedjeljka do petka, od 7 do 15 sati. Subotom za poslove mrtvozorstva na patologiji radi po jedan liječnik patolog, pomoćni radnik u mrtvačnici te administrator, u vremenu od 8 do 12 sati. Tijekom ispomoći liječnika patologa iz KBC „Sestre milosrdnice“, subotom od 8 do 14 sati rade i dva laboranta na poslovima preuzimanja materijala i pripreme za obradu uzoraka tkiva.

Zaključak: Radilišta citologije i patologije potpuno su dislocirana jedna od drugog, što predstavlja problem u komunikaciji i upravljanju odjelom. U budućnosti je u planu izgradnja nove zgrade u kojoj bi svoje prostorije imala sva radilišta i to u adekvatnim uvjetima koji trenutno nisu zadovoljeni, naročito u patohistološkom laboratoriju. Do tada, trenutno je započela obnova postojećih prostora, kako bi zadovoljili barem neke standarde za uvjete rada.

Ključne riječi: patologija, citologija, djelatnici, radilišta, organizacija, planovi za budućnost

FOLIKULARNI KARCINOM ŠTITNJAČE S METASTAZAMA - PRIKAZ SLUČAJA

Ivana Lazar¹, Ivanka Vidić-Paulišić²

¹Opća bolnica Varaždin, Varaždin, Hrvatska

²Županijska bolnica Čakovec, Čakovec, Hrvatska

Folikularni karcinom štitnjače drugi je po učestalosti te čini 10 % – 15 % svih karcinoma štitnjače. Veća pojavnost uočena je kod osoba ženskog spola starosne dobi između 50 i 60 godina. Kod većine pacijenata karcinom je utvrđen pojavom palpabilnog limfnog čvora ili je slučajno otkriven ultrazvučnim pregledom kod asimptomatskih pacijenata. Folikularni karcinom štitnjače histološki je podijeljen u tri podtipa, a ovisno o podtipu, moguće je metastaziranje, najčešće u kosti i pluća te limfne čvorove.

Cilj rada je ukazati na važnost citološke dijagnostike kroz prikaz kliničkog tijeka bolesti pacijentice s folikularnim karcinomom štitnjače s metastazama u limfnim čvorovima vrata i kostima.

Šezdesetogodišnja pacijentica, prethodno bez težih oboljenja, pozitivne obiteljske anamneze (brat je bolovao od karcinoma bubrega i štitnjače), zaprimljena je u hitnoj službi zbog dizurije, febriliteta i bolova u lijevoj lumbalnoj loži te je smještena na odjel infektologije zbog utvrđenog lijevostranog pijelonefritisa. Kod pacijentice je radiološki opisano dobro ograničeno denzno zasjenjenje uz torakalnu stijenku donjeg plućnog polja lijevo, a ultrazvučnim pregledom abdomena postavljena je sumnja na apsces lijevog bubrega, potvrđen MSCT-om. MSCT-om toraksa opisana je ekspanzivna litična solidna lezija osmog rebra lijevo te rubno kalcificirana lezija u desnom režnju štitnjače. Dodatno je učinjen UZV štitnjače te je preporučena punkcija. Citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka dobiven je materijal čvorova lijevog i desnog režnja štitnjače, limfnih čvorova vrata (regija IV) te uzorak torakalne stijenke. Uzorci su obrađeni standardnim citološkim bojenjem – May-Grünwald-Giemsa, učinjena je imunocitokemija uzorka torakalne stijenke – TTF 1, CK 7, CK 20 i CD56 te su uzorci analizirani svjetlosnim mikroskopom.

U razmazima punktata čvora u lijevom režnju štitnjače nađena je krv i nešto tireocita dok su u razmazima čvora desnog režnja nađeni brojni atipični tireociti u rahlim nakupinama koji mjestimice formiraju folikule i trabekule, u pozadini krv i vrlo malo koloida. Stanice iste morfologije kao u desnom režnju štitnjače nađene su i u razmazima punktata limfnih čvorova vrata te torakalnoj stijenci čime je utvrđeno da se radi o folikularnom karcinomu štitnjače s metastazama u limfnim čvorovima vrata i torakalnoj stijenci. Imunocitokemijski su stanice u torakalnoj stijenci bile slabo pozitivne na TTF 1 i CK 7 te negativne na CK 20 i CD 56. PHD nalazom potvrđena je citološka dijagnoza te je pacijentica kasnije podvrgnuta radioterapiji. S obzirom na to da se u ovom slučaju radilo o metastatskoj bolesti, citološka se dijagnostika pokazala dobrom smjernicom te je omogućila lakše postavljanje konačne dijagnoze folikularnog karcinoma štitnjače kod pacijentice.

Ključne riječi: folikularni karcinom štitnjače, imunocitokemija, citologija

Sažetak objavljen:

Lazar I, Vidić-Paulišić I. Prikaz slučaja: folikularni karcinom štitnjače s metastazama. 5. kongres strukovnog razreda za medicinsko-laboratorijsku djelatnost Hrvatske komore zdravstvenih radnika. Medicinsko-laboratorijska djelatnost i suvremena dijagnostika, jesmo li sustigli budućnost. Zagreb, 2023. Knjiga sažetaka P49: 124.

PRIKAZ SLUČAJA: MELANOM

Dinko Kuzmić

Odjel za patologiju i citologiju, Županijska bolnica Čakovec, Čakovec, Hrvatska

Pacijent je 44-godišnji muškarac koji primjećuje čvor u donjem dijelu aksile u srednjoj aksilarnoj liniji koja se pod ultrazvukom (UZV) opisuje kao aterom ili limfni čvor i preporuči se citološka punkcija. Citološkom punkcijom tankom iglom pod kontrolom UZV dobije se sadržaj koji se oboji standardnom tehnikom po May Grünwald – Giemsi (MGG). U razmazu se nađu brojne maligne stanice pojedinačno, u nakupinama i tračcima, mjestimice istaknutih nukleolusa i zrcima tamnog pigmenta, pigmentofagi i rijetki limfociti. Preparate dodatno bojimo imunocitokemijski i dobivamo nalaz Melan A+, HMB45+, Vimentin+, Syn-, LCA-, CD56-. Daje se dijagnoza metastaze melanoma u limfni čvor, nepoznatog primarnog sijela. Nalaz je potpuno neočekivan od strane svih uključenih liječnika, od liječnika obiteljske medicine, radiologa i citologa i veliki šok za pacijenta. Pacijent se dalje detaljno obrađuje. Na leđima desno torakalno nađe se suspektna promjena koja se odstrani ekscizijom i šalje na histopatološku dijagnostiku (PHD), kao i gore opisani punktirani čvor. Histopatološki nalaz kožne promjene je *Melanoma cutis*, površinsko šireći, pT1 (0,18 mm), a čvora *Melanoma metastaticum lymphonodii I/I* (14 mm). Time je potvrđena prvobitna citološka dijagnoza. Molekularnom obradom dokazana je mutacija V600 BRAF gena čime je pacijent podoban za terapiju tzv. „pametnim“ lijekom (dabrafenib i trametinib). Terapija je trenutno u tijeku. Očekuje se pozitivan ishod. Također, pacijent navodi da je prije više godina skidao s kože lezije izgleda fibroma koje nisu bile pigmentirane, ali se nije radila PHD analiza. Želimo naglasiti potrebu da se sve ekscidirane lezije s kože uputno šalju na PHD analizu jer dio njih može biti malignan iakose klinički doima kao običan fibrom ili keratoza. Melanom je vrlo nepredvidiva bolest s mnogo različitih i neočekivanih kliničkih slika. Citologija je ključna za postavljanje dijagnoze u slučajevima kada se prvo nađe čvor (metastaza), a tek poslije primarna promjena na koži.

Ključne riječi: punkcija, May Grünwald – Giemsa, imunocitokemija, PHD, melanom

ELEKTRONSKA MIKROSKOPIJA – IZAZOV ZA LABORATORIJ

Milena Kvajo, Gordana Đorđević, Iva Nakićen, Dubravka Rendulić, Jasmina Zuzzi Janjetić, Renata Grabar

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Uvod: Elektronska mikroskopija (EM) omogućuje uvid u promjene na substancijskoj razini koje su specifične za određenu bolest i uvedena je u medicinsku praksu 70-ih godina prošlog stoljeća prvenstveno u prepoznavanju tumora nepoznatog primarnog sijela. Danas se više koristi u rutinskoj dijagnozi neneoplastičnih poremećaja kao što su bolesti bubrega, metaboličke bolesti nakupljanja, bolesti poprečno-prugastih mišića i perifernih živaca, mikrobnih bolesti te u istraživanjima.

Cilj ovog pregleda je pokazati korisnost EM u kliničkoj praksi, ukazati na prednosti i nedostatke te prikazati protokol rada u laboratoriju za Ultrastrukturnu analizu Zavoda za patologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci. U dijagnostici bolesti se koristi Transmisijski elektronski mikroskop (TEM) za promatranje uzoraka koji su propusni za elektrone, ima najjače moguće povećanje, pruža informacije o elementima i strukturi promatranog uzorka i jednostavan je za korištenje uz pravilnu obuku. Nedostatak je što su mikroskopi veliki i skupi, zahtijevaju posebno održavanje i smještaj pa se mnogi centri ne odlučuju za tu vrstu dijagnostike. Za postavljanje konačne dijagnoze važna je predanalitička faza, tj. pravilno uzorkovanje, adekvatna obrada uzoraka i izrada ultratankih rezova za kvalitetne preparate koji se dobivaju primjenom standardiziranih postupaka prikazanih u ovom pregledu. Priprema preparata zahtjevnija je za laboranta zbog mogućnosti pojave artefakata uslijed pripreme uzoraka koji su limitirani na onetransparentne za elektrone, koji mogu tolerirati vakuum i dovoljno su mali da stanu u vakumsku komoru. Također prikazujemo imuno EM za lokalizaciju molekula na ultrastrukturnoj razini označavanjem specifičnim antitijelima, tj. imunogold tehnikom koja je dio protokola istraživanja suradnog Zavoda za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Zaključak: TEM predstavlja neizostavan dio svih većih bolničkih ustanova i medicinskih centara, kako u svijetu, tako i u nas. EM je zahtjevnija i u postupcima i financijski pa treba odabrati prave indikacije i ispravan način uzimanja materijala što se postiže dijalogom kliničara i patologa, ali prije svega dobrom suradnjom patologa i laboranta.

Ključne riječi: elektronska mikroskopija, ultrastruktura, transmisijski elektronski mikroskop

MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA FUZIJA GENA U KARCINOMU PLUĆA

Matea Kos, Zorana Lipšanski, Kristina Štingl, Tea Grubišić, Arijana Pačić, Čedna Tomasović-Lončarić

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Karcinom pluća jedan je od najčešće dijagnosticiranih vrsta karcinoma diljem svijeta. Histološki se dijeli na dvije velike skupine: karcinom pluća nemalih stanica (eng. *non-small cell lung cancer* - NSCLC) i karcinom pluća malih stanica (eng. *small cell lung cancer* - SCLC). Karcinom pluća nemalih stanica čini oko 85 % dijagnosticiranih karcinoma pluća, od kojih je najčešći histološki podtip adenokarcinom (40 %), 25-30 % čine karcinom pluća pločastih stanica te 10-15 % čine karcinomi velikih stanica. Jedan od glavnih uzroka NSCLC-a čine fuzijegena koje su posljedice kromosomskih preslagivanja (delecije, inverzije, translokacije ili duplikacije unutar istog kromosoma ili između 2 druga kromosoma) što dovodi do fuzije 2 neovisna gena. Fuzije gena su postale važan biomarker za dijagnozu karcinoma, prognozu i ciljanu terapiju te je njihova brza i točna dijagnoza ključna za učinkovito liječenje. *ALK* gen je onkogeni pokretač u vrsti limfoma, no ima značajnu ulogu i u razvoju NSCLC-a te je prisutan u 3-7

% slučajeva ove vrste karcinoma. *ROS1* gen pripada podskupini inzulinskih receptora tirozin kinaze te je prisutan u 2,5 % pacijenata s dijagnosticiranim adenokarcinomom pluća. Preslagivanje u *RET* genu nalazi se u 1-3 % slučajeva adenokarcinoma pluća. Preskakanje eksona 14 *MET* gena je također prisutan u adenokarcinomu pluća no ima veću incidenciju u plućnim sarkomatoidnim karcinomima. Fuzije *NTRK* 1/2/3 gena su detektirani u manje od 1 % adenokarcinoma pluća. Međunarodne smjernice od strane ESMO i NCCN preporučuju testiranje na *ALK*, *ROS1*, *RET*, *MET*ex14 preskakanje i *NTRK* mutacije kod svakog pacijenta s dijagnosticiranim NSCLC-om. GeneFusion Assay na Idylla™ platformi je potpuno automatiziran *in vitro* test za kvalitativno otkrivanje 16 specifičnih *ALK* fuzija, 13 *ROS1* fuzija, 7 *RET* fuzija i preskakanje eksona 14 *MET* gena te nebalansiranu ekspresiju u *ALK*, *ROS1*, *RET* i *NTRK* 1/2/3 gena već na 10 % tumorskih stanica. Idylla™ GeneFusion Panel pokriva cijeli proces od u potpunosti integrirane ekstrakcije RNK i DNK, reverzne transkripcije mRNK, PCR amplifikaciju u stvarnom vremenu te otkrivanje, analizu podataka i rezultate. Analiza se odvija u zatvorenoj kazeti u kojoj se nalaze svi potrebni reagensi za RT-PCR reakciju. Analizaje moguća na parafinskim blokovima i citološkim razmazima. Test daje rezultate nakon 180 min te se preko *softvera* analiziraju krivulje. GeneFusion Assay se najčešće koristi kao potvrda IHC pozitivnih nalaza *ALK* i *ROS1* te kod uzoraka koji su oskudni za IHC analizu prediktivnih biomarkera. U Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za patologiju i citologiju testirano je 37 histoloških i citoloških uzoraka, 26 uzorka dalo je negativan rezultat dok je 9 uzoraka bilo pozitivno te su 2 uzorka bila neadekvatna. U jednom preparatu pronađena je fuzija i nebalansirana ekspresija *ALK* gena, pri kojem je prethodno IHC *ALK* bio pozitivan. Dva uzorka su imala kombinaciju fuzije i nebalansirane ekspresije *ALK* gena. *ROS1* IHC pozitivan uzorak dao je rezultat preskakanja *MET*exon14, ali nije potvrđena fuzija *ROS1* gena. Nebalansirana ekspresija *ALK* gena nađena je u dva uzorka. *ALK* i *NTRK1* nebalansirana ekspresija nađena je u jednom uzorku, dok su *NTRK1* i *NTRK3* detektirana u dva različita uzorka. Ovaj test pokazao se pouzdanim i visoko osjetljivim s pozitivnim rezultatima na 20 % tumorskih stanica. Brzo i lako rukovanje te rezultat nakon 180 min daje veliku prednost nad uobičajenim molekularnim metodama.

Ključne riječi: NSCLC, fuzije gena, *ALK*, *ROS1*, GeneFusion Assay

PRIKAZ AMILOIDA NA CITOLOŠKOM OTISKU TKIVA PRETHODNO OBOJENOM MGG METODOM

Helga Frketic^{1,2}, Ankica Brajenic^{1,2}, Mirna Staver¹, Željka Kušen¹, Zvezdana Risteska¹, Jelena Đordijevski Mavrinac¹, Christophe Štemberger^{1,2}, Koviljka Matušan Ilijaš^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Sedamdesetpetogodišnja bolesnica podvrgnuta je operaciji zbog radiološki verificirane tumorske tvorbe gornjeg režnja lijevog pluća. U Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBC Rijeka nakon intraoperativne citološke analize tkivo je proslijeđeno na izradu trajnih patohistoloških preparata. Na uzorcima tkiva pluća, koji su obojeni standardnim HE bojenjem te Congo red bojenjem, postavljena je dijagnoza nodularne amiloidoze (amiloidoma).

Obzirom na dokazanu prisutnost amiloida u histološkim rezovima, željeli smo potvrditi prisutnost amiloida i na citološkim intraoperativnim otiscima tkiva Congo red bojenjem.

Congo red specifična je boja za dokazivanje amiloida. Promatrana svjetlosnim mikroskopom bez polarizacije prikazuje crveno obojene depozite koji promatrani pod polarizacijom pokazuju svijetlo-zelenu dvolomnost često opisivanu kao „apple-green“ dvolomnost. Ova se metoda može primjenjivati i na histološkim i na citološkim uzorcima.

Na raspolaganju smo imali tri citološka stakla obojena brzom metodom koristeći Bio-Diff komplet, a koja odgovara bojenju May Grünwald-Giemsa (MGG). Ovom metodom nakupine amiloida su se prikazale kao magličasti tamnoplavi amorfni materijal. U prvom koraku smo preparate odbojili koristeći metodu za dekolorizaciju May Grünwald-Giemsa bojenja pomoću otopine metanola i ledene octene kiseline. U drugom koraku, nakon potpunog uklanjanja boje, citološki su otisci obojeni Congo red bojenjem metodom po Puchtler-u. U uzorcima je prisustvo amiloida potvrđeno pozitivnom Congo reakcijom, odnosno prikazom dvolomnosti amornog materijala pod polarizacijom.

Prikazani slučaj pokazuje da prethodno bojenje brzom metodom MGG nije smanjilo afinitet nakupina amiloida za Congo red boju te je moguće korištenje istog citološkog uzorka nakon odbojavanja za Congo red metodu. Dobiveni rezultati ukazuju na mogućnost korištenja i drugih histokemijskih i citokemijskih bojenja na istovjetnim citološkim uzorcima koji su prethodno obojeni MGG metodom, ali uz prethodno odbojavanje i testiranje histokemijske ili citokemijske metode.

Ključne riječi: amiloid, citološki otisak, Congo red, MGG

KORISNOST BOJENJA DVOSTRUKIM PROTUTIJELIMA p63 / AMACR KOD KARCINOMA PROSTATE

Andreja Tarle, Lucija Azinović, Paula Steković, Stela Bulimbašić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Što preciznije dijagnosticirati karcinom prostate, smanjiti broj stakala sa što manjim gubitkom materijala uslijed rezanja.

Metode: Karcinom prostate je globalno drugi najčešće dijagnosticirani karcinom i šesti vodeći uzrok smrti kod muškaraca. Pregled tkiva prostate obavezan je za dijagnozu karcinoma prostate. Uzorci tkiva prostate dobivaju se iglenom biopsijom pod kontrolom UZV i vrlo su tanki mali. Dijagnoza tkiva može biti teška i netočna ako je žarište karcinoma vrlo malo (manje od 1 mm), a uzorak biopsije je ograničen. Imunohistokemijski (IH) profil tumora procijenjen je podvrgavanjem jednog dijela reprezentativnog bloka imunobojeњу p63 / AMACR. Fragmenti prostate fiksirani su u 10 %-tnom puferiranom formalinu, uklopljeni u parafin, izrezani i standardno obojeni HE. Pod svjetlosnim mikroskopom klasificirani su u benigne i maligne lezije. S obzirom da patohistološka dijagnostika uključuje i dodatna IH bojenja, to zahtijeva višestruko rezanje parafinskih blokova, a materijala je malo. Imunohistokemija se provodi na rezovima debljine 3 mikrona i ovakvo dvostruko bojenje smanjuje gubitak materijala uslijed rezanja jer na jednom staklu imamo dva protutijela.

Rezultati: Do 1. 10. 2023. godine u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBC Zagreb, učinjeno je 427 iglenih biopsija, od toga je 120 biopsija obojeno dvostrukim bojenjem p63 / AMACR te je kod 85 biopsija potvrđen karcinom prostate.

Zaključak: Dvostruko imunohistokemijsko bojenje na jednom staklu s jednim pozitivnim markerom za karcinom prostate (AMACR) i drugim negativnim (p63) smanjuje mogućnost gubitka materijala jer na jednom staklu i rezu imamo duplo bojenje, a također poboljšava i dijagnostičku učinkovitost, osjetljivost, te specifičnost jer umanjuje lažno negativne rezultate te potrebu za dodatnim biopsijama. Korištenje samo AMACR kao pozitivnog markera moglo bi dovesti u zabludu jer se slaba ekspresija može vidjeti u benignim žlijezdama. Stoga, korištenje AMACR kao pozitivnog markera zajedno sa specifično negativnim markerom (p63) daje dijagnostičku točnost kod karcinoma prostate i smanjuje mogućnost pogrešne dijagnoze.

Ključne riječi: karcinom prostate, iglena biopsija, dvostruko imunohistokemijsko bojenje, AMACR, p63

PATOHISTOLOŠKA ANALIZA HIRSCHPRUNGOVE BOLESTI

Tatjana Kovačević, Marija Dodig, Stanislava Didić Ilijaš, Lucija Leovac, Antonia Jakovčević

Klinički zavod za patologiju i citologiju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Prikazati obradu biopsijskog materijala od prijema do gotovog preparata za dijagnostiku Hirschprungove bolesti u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. **Metode:** Za patohistološku analizu Hirschprungove bolesti koriste se histokemijske i imunohistokemijske metode. Histokemijske metode su hemalaun-eozin i acetilholinesteraza (ACH i ACH+he), a od imunohistokemijskih metoda koristimo kalretinin.

Rezultati: Rektalnom biopsijom uzimaju se najčešće 3 uzorka tkiva na dubini 3, 5 i 7 cm od anorektalne linije (uzorci sluznice i podsluznice crijeva) i smrzavaju se u kriostatu na -20°C . Od svakog uzorka režu se rezovi debljine 14 μm na 3 stakla: za hemalaun-eozin, ACH (acetilholinesteraza) i ACH+he. Rezovi na predmetnim stakalcima se preko noći ostavljaju u otopini za inkubaciju koja se sastoji od acetylthiocholine iodide, fosfatnog pufera, natrijevog citrata, bakrenog sulfata, kalij heksacijanoferata i redestilirane vode. Sljedeći dan nakon procesiranja tkiva u histokinetu i uklapanja u parafin, režu se rezovi za hemalaun-eozin i kalretinin. Bojenjem s hemalaun-eozinom na trajnim i smrznutim preparatima vrši se procjena adekvatnosti uzorka. Za pravilnu analizu potrebno je da se prikaže površinski epitel sluznice sa submukozom u kojoj se normalno nalaze ganglijske stanice. Imunohistokemijsko bojenje na kalretinin ima najveću osjetljivost i specifičnost u dijagnostici Hirschprungove bolesti. Izvodise automatizirano u sustavu za automatsko bojanje Ventana BenchMark Ultra. Pozitivna reakcija upućuje na urednu inervaciju, a nalaz je patološki u slučaju izostanka bojenja. Bojenje ACH ima nedostatke jer se mora raditi na smrznutim rezovima i ima dosta lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata zbog artefakata nastalih prilikom uzimanja i obrade uzoraka. Imunohistokemijsko bojenje kalretinin može se koristiti na sukcijskim rektalnim biopsijama kao pouzdana metoda za dijagnosticiranje Hirschprungove bolesti. Normalno, kalretinin je prisutan u unutarnjim živcima muscularis mucosae i lamina propria, dok se kod oboljelih od Hirschprungove

bolesti ovaj uzorak bojenja gubi.

Zaključak: Iako zlatni standard za dijagnozu Hirschprungove bolesti u biopsijama rektuma ostaje procjena ganglijskih stanica u bojenju hemalaun-eozinom s dovoljnom količinom submukoze, imunohistokemijsko bojenje kalretinina ubrzalo je put do postavljanja dijagnoze Hirschprungove bolesti.

Ključne riječi: Hirschprungova bolest, hemalaun-eozin, kalretinin, acetilholinesteraza

TMA – TEHNIKA UŠTEDE

Helga Frketic^{1,2}, Ankica Brajenic^{1,2}, Ozren Štanfel^{1,2}, Sanjin Čop^{1,2}, Gordana Đorđević^{1,2}

¹Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Uvod: Tkivne mikroareje (TMA) koriste se za molekularne i imunohistokemijske studije. Kroz istraživanja dokazano je da ova tehnika štedi tkivo i vrijeme omogućujući financijski isplativiju visokoučinkovitu analizu stotina uzoraka tkiva ili stanica u jednom eksperimentu iz definiranih regija tumora. TMA je dovela do značajnog ubrzanja prijelaza bazičnih istraživanja u kliničku primjenu posebice u prognostičkoj onkologiji i otkrivanju novih lijekova. Cilj nam je bio prikazati ovu metodu koja se koristi na našem zavodu od 2006. godine u kreiranju tumorskih modela znanstvena istraživanja.

Metoda: Tehnika TMA je mehanička tehnika koja uključuje uzimanje tkivnih cilindara iz parafinskih kocki tzv. donora te precizno umetanje tako dobivenih tumorskih uzoraka u prazan

„recipient“ parafinski blok. Na našem Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju za izradu tkivnih mikroareja koristimo uređaj „Alphelys, Plaisir, France“. Postupak izrade TMA započinje pregledom standardnih tkivnih rezova odabranih biopsija i označavanjem reprezentativnog uzorka na stakalcima obojenim rutinskom metodom Hemalaun-eosin. Oznake se zatim prenose na odgovarajuću parafinsku kocku koja će predstavljati kocku „donor“. Novi parafinski blokovi sadrže u prosjeku po tri cilindra odabranog tumora promjera 0,6 - 2 mm. Maksimalan broj tkivnih areja u novoj parafinskoj kocki je 40 - 88 ovisno o promjeru korištenih igala za uzimanje tkivnih cilindara. Gotove nove kocke inkubiraju se u termostatu na 40 °C preko noći. Nakon hlađenja u zamrzivaču pogodne su za izradu parafinskih rezova na mikrotomu. Standardni rezovi debljine do 3 mikrona i tanji omogućuju brojne imunohistokemijske i molekularne studije.

Zaključak: Na našem Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBC Rijeka, osim u istraživanjima, TMA su našle primjenu i u rutinskom, stručnom radu za svakodnevnu kontrolu imunohistokemijskog bojenja te u određivanju molekularnih markera karcinoma dojke unutar nacionalne ring studije.

Ključne riječi: TMA, tkivne mikroareje

PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA I INCIDENCIJA MELANOMA KOŽE U MEĐIMURSKOJ ŽUPANIJ

Darija Godinić, Marko Furdi, Matija Strahija

Odjel za patologiju i citologiju, Županijska bolnica Čakovec, Čakovec, Hrvatska

Melanom (lat. *melanoma malignum*) je zloćudni tumor kože koji nastaje malignom preobrazbom melanocita, stanica koje stvaraju melanin, a koje su prisutne u koži, oku te epitelu sluznica i moždanih ovojnica. Melanome histološki dijelimo u četiri skupine: lentiginozni melanom, površinsko šireći melanom, nodularni melanom i akralni lentiginozni melanom. Melanom je važan javnozdravstveni problem te je njegova incidencija posljednjih desetljeća uznačajnom porastu u cijelom svijetu pa tako i u Hrvatskoj. Po svojoj učestalosti treća je zloćudna novotvorina kože. Najčešće se pojavljuje u bijelaca, dva puta više kod žena nego kod muškaraca, posebno u srednjoj životnoj dobi. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske učestalost melanoma u Hrvatskoj na 100000 stanovnika je 19,6 za muški i 13,5 za ženski spol. U Međimurskoj županiji grube stope incidencije kožnog melanoma za muški spol veće su od stopa za ženski i pokazuju uzlazni trend. Prema zadnjim dostupnim podacima nacionalnog Registra za rak za petogodišnje razdoblje 2016. - 2020., prosječno godišnje obolijedanaest muškaraca i sedam žena. Stopa incidencije melanoma kože na 100000 stanovnikaza oba spola prosječno iznosi 16,5 odnosno 20,6 za muškarce i 12,6 za žene. Uzorci isječakakože koji su suspekti na melanom se nakon preuzimanja, procesiranja u histokinetu, uklapanja u parafinske kocke i rezanja boje standardnim hemalaun-eozin bojenjem nakon čega slijedi imunohistokemijsko bojenje. U Županijskoj bolnici Čakovec automatizirana imunohistokemijska dijagnostika uvedena je 2021. godine. Koristimo se aparatom AutostainerLink 48. Za postavljanje dijagnoze melanoma od velike važnosti su nam antitijela Melan A, HMB45, Ki-67 i S-100. Zbog sve većeg porasta melanoma kože nadamo se da ćemo u skorijoj budućnosti biti u mogućnosti dobiti dodatna protutijela kao što su PRAME i SOX10 za što precizniju dijagnostiku melanoma kože.

Ključne riječi: melanom, imunohistokemija, Međimurska županija

OBRADA UZORKA BIOPSIJE BUBREGA U ELEKTRONSKOJ MIKROSKOPIJI S PRIKAZOM PRIPREME PREPARATA

Danijela Pavlović, Petra Posavec, Branka Franković, Ljiljana Ratkajec, Marijana Čorić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Prikazati pripremu preparata biopsije bubrega za analizu elektronskim mikroskopom u laboratoriju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb te kroz prikaz slučaja ukazati na njezino značenje u dijagnostici bubrežnih bolesti.

Metode: Priprema uzoraka bubrega od fiksacije do uklapanja, rezanje polutankih i ultratankih rezova na ultramikrotomu te završna obrada preparata kontrastiranjem.

Rezultati: Kroz protekle tri godine u našem zavodu bilježimo stalni porast ukupnog broja uzoraka, tako i uzoraka biopsije bubrega koji su upućeni na analizu elektronskim mikroskopom. Kao ogledni primjer dajemo prikaz slučaja 38-godišnjeg muškog pacijenta s transplantiranim bubregom. Zaprimiteljna su 4 cilindra dužine 0,4 – 0,9 cm od kojih je jedan uzet za imunofluorescenciju (IF), sa svakog kraja preostala tri cilindra je uzet 1 komadić dužine 1 mm za elektronsku mikroskopiju (EM), a preostali materijal je obrađen po protokolu za svjetlosnu mikroskopiju (SM). Primljeni materijal za elektronsku mikroskopiju obrađivan je i uklopljen po našem standardnom protokolu. Pripremljene rezove je elektronskim mikroskopom pregledao nadležni patolog. U primljenom materijalu na nivou svjetlosne mikroskopije (SM), nalaz je odgovarao graničnim promjenama suspektnim na akutno odbacivanje posredovano T-limfocitima. Imunofluorescencijska analiza (IF) je bila negativna, a ultrastrukturnom analizom (EM) nađeni su žarišni lipidni depoziti. Nalaz elektronske mikroskopije pokazao se značajnim jer je jedini ukazao na raniji povratak osnovne bolesti (LCAT deficijencije).

Zaključak: Unatoč svoj zahtjevnosti elektronska mikroskopija nam daje uvide u ultrastrukturu tkiva biopsije bubrega koje nam ne daju druge metode te uz svjetlosnu mikroskopiju (SM), imunofluorescencijsku analizu (IF), te u nekim slučajevima imunohistokemiju (IH), omogućuje postavljanje patohistološke dijagnoze. Kako su kod dijela bubrežnih bolesti promjene na svjetlosno-mikroskopskoj i imunofluorescencijskoj analizi nespecifične, a dijagnoza se postavlja na osnovi ultrastrukturnih promjena, elektronska mikroskopija je i dalje neizostavan dio patohistološke analize biopsije bubrega.

Cljučne riječi: elektronska mikroskopija, biopsija bubrega

MIKROSATELITSKA NESTABILNOST I MOLEKULARNA ANALIZA *RAS/BRAF* MUTACIJA KOD KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Kristina Štingl, Matea Kos, Tea Grubišić, Arijana Pačić, Iva Škifić, Zorana Lipšanski

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Kolorektalni karcinom jedan je od danas najzastupljenijih zloćudnih novotvorina, s povećanom incidencijom nakon 50. godine života. Prema histološkom tipu tumora kao najučestalije možemo izdvojiti adenokarcinome (u oko 95 % pacijenata). Kako bi pacijent nakon dijagnoze imao što bolji i točniji pristup terapiji, vrlo često se nakon učinjene kolektomije ili polipektomije prema procjeni patologa ili na dodatni zahtjev onkologa rade prediktivni biomarkeri: imunohistokemijski (IHC) se određuje mikrosatelitska nestabilnost - MSI (engl. *Microsatellite Instability*) te se na molekularnoj razini određuju mutacije gena *KRAS/NRAS/BRAF*. Mikrosatelitska nestabilnost tumora očituje se negativnim rezultatom imunohistokemijskog bojenja jednog ili dvaju od četiri proteina koji su uključeni u MMR (engl. *mismatch repair*) mehanizme popravka DNA: MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2, tj. odsustvom pozitivnog smeđeg obojenja u jezgrama stanica. Mutacije *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) i *BRAF* gena se najčešće povezuju s kolorektalnim karcinomom i to s najvećom učestalošću mutacije *KRAS*-a. Najčešće se određuju PCR metodom.

IHC bojenje se na našem zavodu radi iz parafinskih blokova na uređaju *Ventana* (Roche), s protutijelima: MLH1 (M1), MSH2 (G219-1129), MSH6 (SP93), PMS2 (A16-4) (*Ultra Ventana*, Roche), uz prisutnu pozitivnu kontrolu (tkivo tonzile). *Ultra Ventana* je automatizirani aparat za imunohistokemijsko bojenje citoloških i histoloških preparata kao i za *in situ* hibridizaciju. Molekularna analiza *RAS/BRAF* gena se izvodi na uređaju *Idylla* (Biocartis). *Idylla* je u potpunosti automatizirani real-time PCR sustav koji može detektirati *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *EGFR*, *MET*, *RET*, *NTRK*, *IDH 1 i 2*, *PIK3 CA*, MSI mutacije. Sama priprema za analizu i rukovanje testom je jednostavna, analiza brza, a rezultati točni i precizni. IHC testiranje MSI je u programu vanjske kontrole kvalitete (NORDIQC), dok se molekularne analize validiraju u sklopu programa vanjske kontrole kvalitete QUIP (ESP).

U razdoblju od rujna 2022. do listopada 2023. u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju KBDubrava, kod 67 pacijenata s dijagnosticiranim kolorektalnim karcinomom su paralelno napravljena imunohistokemijska MSI testiranja i molekularne analize *RAS/BRAF* gena. IHC analizama nađena su 63 mikrosatelitna stabilna tumora. Njih 4 je dijagnosticirano kao mikrosatelitno nestabilni (6 %), a među njima su 3 pacijenta imala negativan rezultat na 2 proteina (75 %), dok je 1 imao izraženu negativnost jednog proteina (25 %). Najčešća kombinacija negativnosti proteina bili su MLH1 i PMS2. Analiza *RAS/BRAF* mutacija kod tih 67 pacijenata je pokazala da 35 pacijenata nije imalo mutaciju ni na jednom genu (52 %), a kod 32 pacijenta su rezultati analize pokazali mutaciju (48 %). Mutacija *KRAS* gena je nađena kod 30 pacijenata (94 %) dok je *BRAF* mutacija nađena kod dva pacijenta (6 %). *NRAS* mutacije nisu zabilježene. Najčešća *KRAS* mutacija je bila prisutna na kodonu 12, dok suostale bile na kodonu 61, 146 i 117. Kod dva pacijenta je zabilježena i MSI i *KRAS* mutacija. Nalaz aktivirajuće mutacije *RAS* gena povezan je s lošim odgovorom na imunoterapiju blokatora *EGFR*, a ukoliko mutacija ne postoji, očekuje se dobar učinak terapije.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, MSI, *KRAS*, *NRAS/BRAF*

ODJEL PATOLOGIJE I CITOLOGIJE ŽB ČAKOVEC

Matija Strahija, Darija Godinić, Marko Furdi

Odjel za patologiju i citologiju, Županijska bolnica Čakovec, Čakovec, Hrvatska

Odjel za patologiju i citologiju sastoji se od dvije organizacijske jedinice. Na Odjelu patologije rade dvije liječnice specijalistice patologije, dva prvostupnika medicinsko-laboratorijske dijagnostike, dva laboratorijska tehničara i dva pomoćnika obducenta. Provodi se kompletna patohistološka analiza uzoraka tkiva uzetih tijekom zahvata i po trenutno važećim stručnim smjernicama. Postupak izrade patohistoloških preparata većinom je automatiziran / digitaliziran. Uz redovne (trajne) biopsije radimo i hitne intra-operativne biopsije. Nakon preuzimanja tkiva slijedi procesiranje u histokinetu, uklapanje i rezanje na dva mehanička i jednom automatskom mikrotomu. Rezove bojimo rutinskim hemalaun-eozin bojenjem. Rade se histokemijska i imunohistokemijska bojenja, priprema i slanje uzoraka tkiva za molekularna testiranja u specijalizirane ustanove zbog potrebe određivanja daljne terapije i obrada podataka u svrhu nacionalnih statistika.

Od histokemijskih bojenja rutinski radimo PAS, PAS Alcian, Gomoryjev aldehid fuksin, bojenjaprema Giemsi, Mallory-u i berlinsko modriilo. Imunohistokemijsko bojenje se vrši na bojaču kojeg dijelimo s citologijom. Posjedujemo 50-tak imunohistokemijskih markera, a svake godinese taj broj povećava, što nam daje pouzdanu i kvalitetnu histopatološku dijagnostiku. Godišnjese na odjelu patologije obavi oko 40 obdukcija, obradi 5000 biopsija uz oko 2000 imunohistokemijskih analiza. Na odjelu se provodi i mrtvozorstvo koje obuhvaća primitak, identifikaciju, evidentiranje, pregled i otpremu svih osoba umrlih u ŽB Čakovec kao i obdukcijску obradu za potrebe drugih tijela.

Na Odjelu za citologiju rade dvije specijalistice citologije, dvije prvostupnice medicinsko- laboratorijske dijagnostike, dva laboratorijska tehničara i administrator. Godišnje se obradi 15000 papa testova iz cijele Međimurske županije, dijelom iz Varaždinske i Bjelovarske. Od opće citologije imamo 5000 pacijenata, a najzastupljeniji su hematološki i pulmološki uzorci. Sve punkcije obavljaju naši citolozi uz pomoć citotehnologa. Uzorke bojimo standardnim metodama po May Grunwald-Giemsi i po Pappenheimu, a radi se i imunocitokemija koristeći oko 30-ak antitijela. Od citokemije koristimo bojenje na Fe. U suradnji s pulmolozima radimo i endobrohijalni ultrazvuk (EBUS) gdje se preko kontrole UZV bronhoskopa uz pomoć transbronhalne aspiracijske igle punktira traženi čvor i na licu mjesta određuje kvaliteta uzorka koji se kasnije detaljno citološki obrađuje. Od prošle godine uveli smo i stanične blokove za maligne i suspektne tekuće uzorke. Koristimo metodu izrade bloka s agarom. Tako pripremljene uzorke nakon fiksiranja u formalinu obrađujemo kao patohistološki uzorak, gdje iz jednog bloka možemo dobiti dovoljno materijala za sve potrebne analize. Ujedno to je i dobar primjer za suradnju patohistološkog i citološkog laboratorija.

Ključne riječi: patologija, citologija, ŽB Čakovec

ODJEL ZA PATOLOGIJU, CITOLOGIJU I SUDSKU MEDICINU OPĆE BOLNICE VARAŽDIN

Martina Zimić, Ivana Lazar

Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin, Varaždin, Hrvatska

Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu Opće bolnice Varaždin čine histološki laboratorij, citološki laboratorij, mrtvačnica i obdukcijaska sala.

Na odjelu je ukupno zaposleno petnaest djelatnika te dva administratora. Tri su doktorice specijalisti patologije, od kojih je jedna i specijalist sudske medicine te je dvoje liječnika na specijalizaciji.

HISTOLOŠKI LABORATORIJ

U radu histološkog laboratorija sudjeluju tri laboratorijska tehničara te dva inženjera medicinsko-laboratorijske dijagnostike.

U prizemlju zgrade obnovljena je prostorija za preuzimanje patohistološkog materijala. Ugrađen je sustav cijevi za ventilaciju, novi digestor za preuzimanje materijala te ventilirajući ormari za rezerve. Laboratorij je u postupku dobivanja printera za kazete. Smatramo da će se na taj način osigurati kvaliteta rada, sljedljivost te da će se smanjiti broj pogrešaka u radu. Materijal koji se zaprima je raznovrstan te dolazi na analizu iz svih operacijskih sala unutar bolnice. Za automatsko procesiranje tkivnih uzoraka odjel posjeduje dva uređaja (histokinet Excelsior i Leica). Time nam je olakšano selektiranje materijala i stvaranje zasebnih protokola za određene vrste tkiva, a da se pritom ne stvara zastoj u radu. Osim osnovnog histološkog bojenja (hematoksilin — eosin, HE) rade se i druga histokemijska bojenja (Giemsa, Pas, ...). Bojenje HE izvodi se u automatskom bojaču, a nakon bojenja stakla se poklapaju u automatiziranom filmskom pokrivaču stakalaca. Radi se o spojenom, zatvorenom sustavu bojač-poklapač tvrtke Sakura gdje je isparavanje alkohola, ksilena i ostalih otopina minimalno. Na zahtjev kliničara postavlja se dijagnoza na smrznutim rezovima. Najčešće na intraoperativnu dijagnostiku dolazi materijal iz ORL sale, neurokirurške i ginekološke sale. U dijagnostičke svrhe provodi se imunohistokemijska analiza parafinskih rezova. Analiza se provodi na Autostaineru Link48 tvrtke Dako.

U 2022. godini je u histološkom laboratoriju odrađeno 42000 stakalaca.

Cilj nam je uključiti se u program vanjske kontrole kvalitete (Nordic QC), razmišljati o molekularnoj patologiji i molekularnoj dijagnostici.

CITOLOŠKI LABORATORIJ

U citološkom laboratoriju zaposlena je magistra medicinsko-laboratorijske dijagnostike s položenim QUATE testom za područje skrininga PAPA testova, prvostupnica/inženjerka medicinsko-laboratorijske dijagnostike, prvostupnica/inženjerka sestrinstva te dvije citoskrinerice.

Pošto u citološkom laboratoriju trenutno nema stalnog liječnika specijalista citologije, surađujemo s četiri vanjska suradnika. Tri liječnice odrađuju punkcije i analizu ostalih aspiracijskih / eksfolijacijskih uzoraka dok jedna liječnica radi na validaciji papa testova.

Citološki je laboratorij organiziran svakodnevnim radom ambulate gdje se zaprimaju vanjski pacijenti s pretragama bris nosa / iskašljaj na eozinofile, citološka analiza urina, razmaz periferne krvi, sputum citološki, eksprimat dojke, bris bukalne sluznice i dr. Također se obrađuju i uzorci hospitaliziranih pacijenata (likvor, aspirati, izljevi, brisevi, ispirci), rade se i punkcije palpabilnih tvorbi u ambulanti te punkcije pod kontrolom ultrazvuka na odjelima (punkcija koštane srži, jetre, pluća, štitnjače, dojki, čvorova). Uslijed nedostatnog osoblja, bronhoskopski uzorci iz Službe za plućne bolesti i TBC Klenovnik obrađuju se u suradnoj ustanovi, Županijskoj bolnici Čakovec.

Većina se uzoraka boji standardnim bojenjem po Pappenheimu (May-Grünwald i Giemsa), brisevi nosa / iskašljaji se boje modificiranom metodom po Giemsi s fosfatnim puferom po Weissu dok se VCE razmazi boje u automatskom bojaču standardnim bojenjem po Papanicolaou. Prema potrebi, uzorci se dodatno obrađuju imunocitokemijski, a u postupku smo i uvođenja metode staničnih blokova.



U 2022. godini citološki je laboratorij obradio oko 4700 aspiracijskih / eksfolijativnih uzoraka teoko 10500 papa testova.

Ključne riječi: histološki laboratorij, citološki laboratorij

MUKOEPIDERMOIDNI KARCINOMI PLUĆA: KADA STE U NEDOUMICI S DIJAGNOZOM, FISH MOŽE POMOĆI

Ozrenka Poljak, Katarina Ražnjević, Danijela Marić, Nika Fućkar, Ana Mataić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Primarni karcinomi pluća su najučestaliji karcinomi u svijetu. Karcinomi slični žlijezdama slinovnicama u plućima odnose se na rijedak tip primarnih karcinoma pluća, a u tu kategoriju spada mukoepidermoidni karcinom pluća. Mukoepidermoidni tumor potječe iz submukoznih žlijezda traheobronhijalnog stabla i obično su to spororastući tumori niskog stupnja zloćudnosti. Kirurško liječenje je osnovno i rijetko zahtijeva dodatnu terapiju. 25-godišnji muškarac je hospitaliziran zbog ponavljajuće lijevostrane pleuropneumonije, praćene blagom respiratornom insuficijencijom. Tijekom obrade otkriveno je suženje lijevog glavnog bronha i ogranaka lijevog reznja uslijed vanjskog pritiska. Izvršena je lobektomija kojom je uklonjen donji rezanj lijevog pluća s čvrstom bijelo-žutom tumorskom masom veličine 3,7 x 3 x 2,6 cm. Histološki, tumor se sastojao od 3 vrste stanica: pločastih stanica, mucinoznih stanica (mucinsekretorne) i intermedijarnih stanica. Mucinozne stanice oblažu djelomično proširene žlijezdane strukture, dok se pločaste stanice nalaze zajedno s intermedijarnim stanicama tvoreći solidna gnijezda. Histološki nalaz odgovara primarnom karcinomu pluća tipa žlijezda slinovnica (eng. *Pulmonary mucoideroid carcinoma*, PMEC) visokog stupnja odnosno mukoepidermoidnom karcinomu. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju pozitivnu reakciju na CK7 i CK5/6 na temelju čega se nije moglo reći o kojem je tumoru riječ stoga je bilo neophodno napraviti fluorescencijsku *in situ* hibridizaciju (FISH). FISH testom je pronađena preuredba *MAML2* gena čome je potvrđena dijagnoza. Preuredba *MAML2* gena je karakteristična za mukoepidermoidni karcinom. Češće se nalazi kod zloćudnih PMEC-a niskog stupnja nego kod zloćudnih PMEC-a visokog stupnja. Iako je ponekad izazov razlikovati PMEC od njegovih imitatora. Ipak lokacija, morfologija, imunofenotip i molekularna genetika omogućavaju razlikovanje mukoepidermoidnog karcinoma i imitatora. Svi navedeni faktori su ključni za terapiju i prognostiku.

Ključne riječi: mukoepidermoidni karcinom, FISH, PMEC

PRIKAZ DOBRE PRAKSE SURADNJE NEFROPEDIJATRA, NEFROLOGA I PATOLOGA U KBC-u SPLIT

Kristina Bedrina, **Anita Kokot**

Odjel za patologiju, Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar
Split, Split, Republika Hrvatska

Perkutana biopsija bubrega je dijagnostički standard u slučajevima kada postoji sumnja na glomerulopatiju, jer osim konačne dijagnoze daje informaciju o stupanju akutnih i kroničnih bubrežnih promjena, što je važno u daljnjem liječenju pacijenta kao i za prognozu bolesti. U dijagnostici cilindra bubrežne kore optimalna su tri uvida u morfologiju tkiva: svjetlosno mikroskopski, imunofluorescencijski i ultrastrukturni. Elektronski mikroskop neizostavan je uređaj na odjelima, zavodima za patologiju najvećih kliničkih bolnica. Najveću vrijednost ima u dijagnostici tumora i drugih bolesti u kojima histokemijska i imunohistokemijska bojenja koja se izvode, nisu dovoljna za postavljanje dijagnoze. U Kliničkom bolničkom centru Split od 1994. godine uvedena je dijagnostička metoda perkutane biopsije bubrega u odraslih i djece. Od 2004. godine analizirane su 490 perkutane biopsije bubrega na svjetlosno-mikroskopskoj i imunofluorescencijskoj razini. Kako KBC Split nema u svom posjedu elektronski mikroskop, uspostavljena je vanjska suradnja s drugim ustanovama. Tako se isječki tkiva za elektronski mikroskop ili već izrađeni ultratanki preparati šalju na daljnu analizu u Zagreb. Prijašnjih godina na KBC Rebro i KB Dubrava, a trenutno i dalje u Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Zagreb na Šalati. Prirodoslovno-matematički fakultet Split je 2022. godine pribavio elektronski mikroskop u svoj inventar. Uređaj koriste i druge sastavnice Sveučilišta u Splitu kao i KBC Split, Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju. Dinamični zajednički rad nefropedijatra, nefrologa i patologa u Splitu u proteklih 20 godina ostvaruje se kroz patohistološki dokazane glomerulonefritise, zajedničku bazu podataka, suradnju u pisanju nefroloških udžbenika, znanstvene radove i kao realna mogućnost da se bolesnik dijagnosticira, liječi i prati u istoj ustanovi - u KBC-u Split.

Ključne riječi: perkutana biopsija bubrega, svjetlosni mikroskop, interdisciplinarnost

USPOREDBA ANALIZE *EGFR* GENA IZ CITOLOŠKIH RAZMAZA, CITOBLOKOVA I PARAFINSKIH BLOKOVA

Zorana Lipšanski, Matea Kos, Lucija Žegrec, Tajana Štoos-Veić, Arijana Pačić, Čedna Tomasović-Lončarić

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Metode dijagnostike, kao i terapijski pristup neoplazmama pluća, dinamično se mijenjaju i dopunjuju posljednje desetljeće. Porastom incidencije neoplazmi pluća došlo je do razvoja novih terapijskih pristupa, a njihov je razvoj bio usko vezan uz nove spoznaje o biološkom ponašanju stanica tumora pluća. Novi modaliteti liječenja ujedno su pokrenuli i nove dijagnostičke pristupe koji se više ne temelje isključivo na analizi morfologije i definiranju tipa diferenciranosti već i na molekularnoj analizi tumora te proteinskih produkata koji se stvaraju na razini mRNA. Patološka i citološka dijagnostika, uključujući i molekularnu dijagnostiku, zahtjeva visoko organiziran te dobro educiran multidisciplinarni tim, kao i dobro definirane radne algoritme. Kompletna dijagnostika uključuje analizu prediktivnih biomarkera: ALK; ROS; PDL1 te analizu *EGFR* gena. U KB Dubrava, metode dobivanja uzoraka za potpunu dijagnozu, su citološke punkcije i operacije. Razvoj endobronhalne ultrazvučne dijagnostike (EBUS), koju su prvi put u KB Dubrava izveli liječnici Odjela za pulmologiju, omogućio je citolozima dijagnostiku karcinoma pluća iz razmaza dobivenih punkcijom pod EBUS-om. Također razmazi se dobiju nakon bronhoskopije ili transtorakalne punkcije. Operacija je terapijski i dijagnostički zahvat te je izvor vrlo bogatog materijala za dodatne analize obzirom da se može napraviti puno rezova. Vrlo često su citološki razmazi jedini materijali koji su dostupni za sve analize jer operacija nije potrebna. U tim slučajevima, kad je moguće, naprave se stanični blokovi jer je iz njih moguće dobiti više materijala za obradu. Kad to nije moguće analize se rade iz razmaza: prediktivni biomarkeri ALK, ROS, MET, RET, NTRK se rade molekularnim Genefusion assay analizama na Idylla platformi, gdje se može analizirati 17 fuzijskih gena. Testiranje *EGFR* se radi iz MGG obojanih razmaza na kojima je napravljena procjena postotkatumorskih stanica te se prije analize razmazi odboje. Tumorska celularnost treba biti veća od 10% s očuvanim tumorskim stanicama. Molekularne analize koje se rade na Idylla platformi suu sustavu vanjske kontrole kvalitete od 2022. godine, ali se također pokazala potreba za usporedbom ovih 3 različitih materijala. Od 2020. godine načinjeno je 420 *EGFR* analiza (uzprekid trajanja KB Dubrave kao Covid bolnice). Od toga je bilo 240 citoloških uzoraka. U nekim slučajevima pacijent ima sva 3 uzorka te je bilo moguće usporediti nalaze *EGFR* testiranja. Usporedbe sve tri vrste uzoraka su učinjene kod 4 pacijenta. Rezultati pokazuju potpuna poklapanja kod 3 pacijenta, a kod 4. su nađene 2 mutacije u citološkom razmazu, a u parafinskoj kocki i staničnom bloku je nađena jedna mutacija. I dalje treba raditi stanične blokove kad je moguće, obzirom da nije moguće dobiti dovoljno materijala na staklu s citološkim razmazima od punkcija za sve potrebne analize.

Ključne riječi: *EGFR*, prediktivni biomarkeri, Idylla, EBUS, stanični blokovi

PREDANALITIČKA FAZA OBRADE UZORKA TEMELJ JE ISPRAVNE CITOMORFOLOŠKE DIJAGNOZE

Željka Gavrić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Uvod: trombotična trombocitopenična purpura (TTP) akutna je bolest obilježena mikrangiopatskom hemolitičkom anemijom. Trombi se stvaraju u malim krvnim žilama što mijenja oblik eritrocita koji kroz njih prolaze, bolesnik izražava simptome poput neuroloških oštećenja i akutnog zatajenja bubrega te je neophodna hitna dijagnostika. U razmazu periferne krvi nalaze se fragmentirani oblici eritrocita shizociti. Za dijagnozu tako finih promjena na eritrocitima, razmaz treba biti priređen prema pravilima struke.

Uzorci i metode: tri uzorka periferne krvi različitih bolesnika dostavljeni su u epruvetama obloženim s EDTA u naš odjel, nanešeni na predmetna stakla, posušeni na zraku i obojeni standardnim bojenjem (May-Grünwald Giemsa, MGG).

Rezultati: uzorci su obrađeni prema standardnom operativnom postupku. Razmazi su, na temelju izgleda eritrocita, bili neadekvatni za procjenu broja shizocita te su promijenjeni uvjeti u laboratoriju (ponovna izrada razmaza, promjena boje u komorici). U 1/3 uzoraka razmaz je idalje bio neadekvatan za analizu pa je preporučeno ponovno uzorkovanje.

Rasprava: pri dostavi uzoraka u laboratorij treba provjeriti jesu li uzorci dostavljeni u preporučenom vremenu koje je prošlo od uzorkovanja. Postupci u laboratoriju dokumentiraju se u odgovarajućim obrascima. Ako je razmaz neadekvatan za analizu potrebno je promijeniti uvjete u laboratoriju: ponovno izraditi uzorke na predmetnim staklima iz novog pakiranja stakala (stakla mogu biti nečista), promijeniti vodu za ispiranje boje i provjeriti pH, promijeniti boje u komorici za bojenje. Razmaze treba bojiti nakon zadovoljavajućeg nalaza kontrolnog bojenja. Ako izuzmemo mikrouvjete poput vlažnosti zraka u laboratoriju, uzrok mogu biti pogreške pri uzorkovanju i dostavi uzoraka.

Zaključak: za postavljanje ispravne dijagnoze nužno je predanalitičku fazu obrade uzorka provesti prema standardnim operativnim postupcima za pojedine uzorke.

Ključne riječi: razmaz periferne krvi, standardni operativni postupak

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF DIFFERENT SPECIMENS

Diana Hrg¹, Gordana Bubanović^{1, 2}, Marina Cindrić², Marija Čuček², Ivana Furčić¹, Tena Gržan², Kate Ivković², Ivona Kaloper Lovreković¹, Sania Kuzmac^{1, 2}, Marija Milavić¹, Sunčana Sikirić¹, Snježana Dotlić^{1, 2}, Marijana Ćorić^{1, 2}, Sven Seiwerth^{1, 2}

¹Institute of Pathology, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

²Department of Pathology and Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Molecular pathology analyses are a very important part of diagnostic procedure in pathology today that can provide prognostic information and can also be helpful with treatment approach. Different specimen types are used for analyses of changes that occur in the nucleic acids. Majority of samples are formalin-fixed paraffin-embedded tissues (FFPET), followed by cytological samples, peripheral blood, bone marrow as well as fresh tissues stabilized in RNAlater solution. Each specimen type has advantages and disadvantages, which also depend on the method we plan to use for analysis. Fresh unstabilized samples need urgent processing, but are usually high quality, while preserved samples do not require urgent preparation and modifications of routine laboratory procedures, but they take some damage from the preservation process. The most versatile specimens are FFPET samples – they can be analyzed with every currently available method in our laboratory: PCR, RT-PCR, qPCR, FISH, sequencing, MLPA analyses and NGS. Also, most of the IVD tests available for diagnostics of solid tumors on the market today are validated for FFPET. While working with different specimens, it is very important to take into considerations their characteristics and peculiarities, and know the propositions and limitations of the method and test used for analysis. Universally, good quality material is required for successful analysis. Some of the most significant propositions are good sampling and preanalytics with sufficient quantity of material and adequate tumor content in analyzed sample.

Only a responsible approach to every step of specimen processing and molecular testing, with good laboratory practice procedures followed, results in reliable analysis reports which are extremely important for the treatment of oncology patients.

Keywords: molecular pathology, specimens, analysis



Usmene prezentacije/ Oral presentations

Hrvatske udruge citotehnologa

MODIFIKACIJA PRIPREME CITOLOŠKIH UZORAKA KARCINOM PLUĆA USVRHU OPTIMIZACIJE CELULARNOSTI STANIČNOG BLOKA

Ivana Maroslavac¹, **Domagoj Knebl-Buklijaš**^{1,2}, Boško Škoro³, Tomislav Kremer³, MajaŠalov³, Mirta Vučko², Mirta Sudarić Bogojević¹, Ivan Švagelj²

¹Odjel za biologiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

²Odjel za patologiju i citologiju, Opća županijska bolnica Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska,

³Odjel za pulmologiju, Opća županijska bolnica Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska

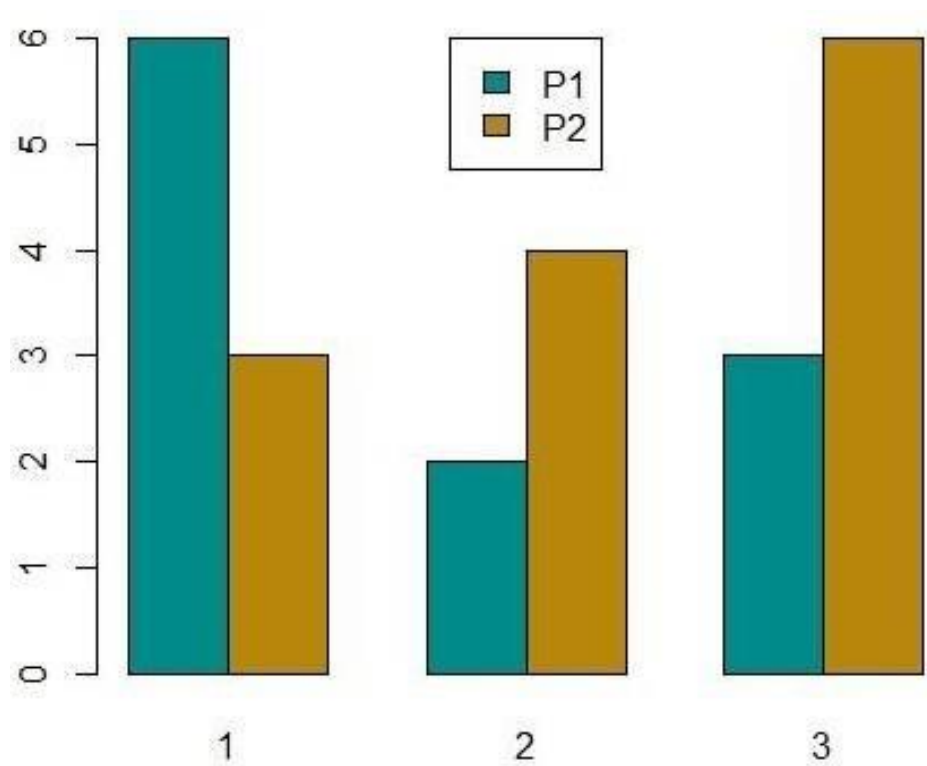
Cilj: Ovim istraživanjem su uspoređene dvije metode predanalitičke obrade uzorka karcinoma pluća te se istražilo može li se modificiranom predanalitičkom obradom uzorka dobiti jednako kvalitetan ili kvalitetniji uzorak staničnog bloka iz kojega bi se moglo dobiti više klinički relevantnih informacija.

Metode: Istraživanje je provedeno na ukupnom uzorku od 24 pacijenta, podijeljenih u dvije grupe s obzirom na način predanalitičke obrade. Prva skupina podrazumijeva čišćenje bronhoskopske četkice na licu mjesta izvođenja bronhoskopije, u epruvetu s formalinom od strane liječnika i/ili instrumentarke koji izvode bronhoskopiju — protokol 1 (P1), a druga podrazumijeva odvajanje bronhoskopske četkice u epruvetu s fiziološkom otopinom i slanje cijele četkice u laboratorij na daljnju obradu od strane laboratorijskog osoblja Odjela za patologiju i citologiju — protokol 2 (P2). Odgovarajuća predmetna stakalca svih uzoraka su reevaluirana s obzirom na kvalitetu i kvantitetu tumorskoga tkiva u staničnom bloku te ovisno o celularnosti (tumorskih) stanica ocijenjena ocjenama od 1-3.

Rezultati: Ukupan uzorak čine 24 uzorka karcinoma pluća od kojih se u grupi P1 nalazi 11 uzoraka, a u grupi P2 13 uzoraka rađeni prema ranije navedenim protokolima. Grupe su deskriptivno analizirane prema histološkim tipovima karcinoma te se među uzorcima dobivenima metodom P1, nalazi 73 % nesitnostaničnih i 27 % sitnostaničnih karcinoma, dok se među uzorcima koji su dobiveni metodom P2 nalazi 61 % nesitnostaničnih, 31 % sitnostaničnih karcinoma pluća i 8 % karcinoida. Daljnjom analizom je utvrđeno da se u grupi P1 nalazi 55 % uzoraka ocijenjenih ocjenom 1, 18 % uzoraka ocijenjenih ocjenom 2 i 27 % uzoraka ocijenjenih ocjenom 3, dok se u grupi P2 nalazi 23 % uzoraka ocijenjenih ocjenom 1, 31 % ocijenjenih ocjenom 2 i 46 % uzoraka ocijenjenih ocjenom 3. Rezultati pokazuju kako natemelju razlike u frekvencijama evaluiranih ocjena između grupa P1 i P2 nema statistički značajne razlike u kvaliteti uzoraka provedenih na jedan ili drugi način (Fisher egzaktni test = 2.424 ($p > 0.05$) — Slika 1).

Zaključak: Preparati staničnog bloka mogu biti vrlo važna stavka u dijagnostici karcinoma pluća jer se koriste za dijagnostičke i prediktivne imunohistokemijske i molekularne analize. Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da se kvaliteta staničnog bloka, predanalitički obrađena na jedan (P1) ili drugi način (P2) ne razlikuju u kvaliteti. Osim toga, treba istaknuti kako se kod skupine P2 ističe zbroj postotaka uzoraka ocijenjenih ocjenom 2 i 3 (77 %) za razliku od istog zbroja u grupi P1 (45 %). Ovaj rezultat bi mogao biti klinički važan jer se uzorci ocijenjeni ocjenama 2 i 3 mogu koristiti u daljnjoj dijagnostičkoj i prediktivnoj obradi, dok je uzorak ocijenjen ocjenom 1 neupotrebljiv za daljnju patohistološku analizu što može biti uzrok ponavljanja bronhoskopije ili korištenja drugih pretraga (npr. transtorakalne biopsije) kako bi se postavila ispravna dijagnoza.

Cljučne riječi: karcinom pluća, stanični blok, kvaliteta uzorka, citopatologija



Slika 1. Prikaz učestalosti ocjena kvalitete uzoraka između skupina P1 i P2. Provedenom analizom se ne nalazi značajne razlike u kvaliteti uzoraka između istraživanih skupina. (Fisherov egzaktni test = 2.424 ($p > 0.05$))

EDUKACIJA CITOTEHNOLOGA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Katica Rubić, Samija Ropar

Odjel za patologiju i citologiju, Opća bolnica Karlovac, Karlovac, Hrvatska

Cilj: Osigurati formalno obrazovanje iz područja citodijagnostike zbog nastalog alarmantnog stanja, osobito u skriningu PAPA nalaza, koje nije moguće pregledati prema preporukama europskih i američkih stručnih društava (unutar jednog mjeseca) upravo zbog deficitarnosti citotehnologa. Deficitarnost citotehnologa, do kojeg je došlo prirodnim odljevom (odlazak u mirovinu), a pojedini citološki laboratoriji nemaju niti jednog citotehnologa, dok drugi imaju vrlo mali broj zaposlenih citotehnologa.

Metode: Do prije 13 godina edukacija za citotehnologe u Republici Hrvatskoj provodila se u organizaciji Hrvatskog društva za kliničku citologiju Hrvatskog liječničkog zbora, prema potrebisvakih nekoliko godina. Prema dosadašnjem stupnju razvoja kliničke citologije nameće se potreba edukacije na visokom stupnju obrazovanja. Takvu edukaciju citotehnolozi mogu dobiti samo specijalističkim obrazovanjem nakon trogodišnjeg studija za prvostupnika medicinsko laboratorijske dijagnostike.

Zaključak: S obzirom na veliku odgovornost citotehnologa, koji u citodijagnostičkom postupku sudjeluju u procesima od uzimanja i obrade biološkog materijala do analize materijala i izdavanja nalaza iziskuje hitno pokretanje edukacije citotehnologa, izrazito deficitarnoj struci u zdravstvenoj djelatnosti. Hrvatska komora zdravstvenih radnika – Strukovni razred za medicinsko-laboratorijsku djelatnost (HKZR – SR MLD), Hrvatska udruga citotehnologa (HUCIT) i Hrvatsko društvo za kliničku citologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HDZKC HLZ), pokrenuli su zahtjev prema Ministarstvu zdravstva.

Ključne riječi: citotehnolozi, specijalistički studij, Ministarstvo zdravstva, Zdravstvenoveučilište Zagreb

CITOLOŠKI LABORATORIJ ZA HEMATOLOŠKU I OPĆU DIJAGNOSTIKU KBC ZAGREB

Ksenija Pavičić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Prikazati organizaciju rada citološkog laboratorija za opću i hematološku dijagnostiku koji je specijalistički laboratorij Kliničkog bolničkog centra Zagreb te funkcionalno i organizacijski pripada Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju.

Metode: Naš citološki laboratorij na nivou cijelog KBC-a funkcionira kao prvi probir morfološke dijagnostike svakog pacijenta koji se obrađuje na KBC-u. Citološka dijagnostika izvodi se prije invazivnih dijagnostičkih metoda, rade se punkcije, te citologija usmjerava kliničare u daljnjim postupcima s pacijentom. U određenom postotku slučajeva daje i konačnu dijagnozu.

Zbog specifičnosti citološkog laboratorija gdje dio uzoraka uzimamo sami, uvijek smo u timu s liječnicama.

Rezultati: Izrazito je važno da sve kolegice znaju i rade sve etape u obradi uzorka, od uzorkovanja do izdavanja nalaza.

U našem laboratoriju zaposleno je osam osoba, tri liječnice su specijalisti kliničke citologije, jedna liječnica specijalist citologije i patologije, tri inženjerke laboratorijske dijagnostike te jedna kolegica laboratorijski tehničar.

Uzorci koji se obrađuju dijele se na aspiracijske i eksfolijativne uzorke, te se zbog velikog opsega rada prijem uzoraka za analizu odvija na više načina.

Aspiracijski uzorci su punktati koštane srži, punktati površinski smještenih organa (dojka, limfni čvorovi), površinski tumori te punktati duboko smještenih organa (jetra, pankreas), dok su eksfolijativni uzorci ascitesi, izljevi (pleuralni, perikardijalni), zglobove tekućine, operativni materijali, likvori, urini.

Eksfolijativne uzorke donose sami pacijenti ili kolege s bolničkih odjela. Aspiracijske uzorke ilidonose kolege s odjela ili mi u timu liječnik – inženjer/tehničar uzorkujemo materijal u ambulantama za vanjske ili odjelne pacijente.

Osim osnovnog bojenja, koje je u citologiji May-Grünwald Giemsa, radimo i citokemijska bojenja ovisno o sumnji na određene bolesti. Najčešća dodatna bojenja rade se pri dijagnostici akutnih leukemija (panel od šest citokemijskih bojenja uz kontrolne reakcije).

Zaključak: Citotehnolozi u laboratoriju skriningaju uzorke urina i punktate štitnjača, asistiraju u ambulantama i vode cjelokupnu administraciju laboratorija. S obzirom na količinu uzoraka, dijagnoze pacijenata i obradu, te u konačnici dijagnostiku uzoraka važna je adekvatna edukacija citotehnologa, organizacija rada i suradnja kolegica na zavodu.

Ključne riječi: citologija, laboratorij

CITOTEHNOLOZI U EUROPI

Veronika Anić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Merkur, Zagreb, Hrvatska
European Advisory Committee of Cytotechnology (EACC)

Cilj: Citotehnolozi su odgovorni za mikroskopsku analizu i interpretaciju staničnih uzoraka. Nepotpuni, neadekvatni i različiti citotehnološki obrazovni programi u europskim zemljama dovode do nejednakosti i neprepoznavanja odgovornosti i uloge citotehnologa. Analiza podataka prikupljenih od strane EACC u svibnju 2022. godine, daje nam uvid u trenutni položaj citotehnologa u Europskim zemljama.

Metode: European Advisory Committee of Cytotechnology (EACC) uz suradnju European Federation of Cytology Societies (EFCS) od 2010. godine prikuplja i koristi relevantne podatke citotehnoloških obrazovnih programa koji se provode u europskim zemljama. Analizom preporuka za edukaciju citotehnologa u Europi - Recommendations of the European Advisory Committee of Cytotechnology (EACC) and European Federation of Cytology Societies (EFCS) for training and education of Cytotechnologists in Europe, objavljenih 2021. godine, podataka elektronskog upitnika EACC-a iz svibnja 2022. godine te podaci iz literature, korišteni su u analizi trenutnog i budućeg položaja citotehnologa u Europskim zemljama.

Rezultati: Prema relevantnim, prikupljenim podacima, potrebama i mogućnostima, prihvatljivim za većinu europskih zemalja, EACC i EFCS objavili su preporuke za obuku i obrazovanje citotehnologa u Europi. Prema ovoj preporuci jednogodišnji program edukacije citotehnologa podijeljen je na tri modula: ginekološka citologija, neginekološka eksfolijativna i neginekološka aspiracijska citologija tankom iglom, s uključenom edukacijom iz novih i dodatnih metoda. Trenutno se samo u sedam zemalja u Europi provodi kompletno obrazovanje citotehnologa. Citotehnolozi mikroskopski analiziraju ginekološke uzorke, uzorke urina, respiratorne uzorke, izljeve i aspiracije tankom iglom u svim zemljama. Osim mikroskopske analize navedenih uzoraka, citotehnolozi uz sve ostale metode i analize najčešće rade pripremu i bojenje citoloških uzoraka, imunocitokemijske i citokemijske metode, brzu evaluaciju uzorka na licu mjesta (ROSE), molekularne i citogenetske analize. Broj citotehnologa u EU trenutačno je oko 4500. U usporedbi s podacima zadnjeg istraživanja iz 2011. godine evidentan je smanjeni broj citotehnologa u svakoj zemlji, a na razini EU gotovo 3000. U sljedećih 10 godina u većini zemalja EU više od 20% educiranih citotehnologa će otići u mirovinu.

Zaključak: Obzirom na navedene podatke i izuzetnu odgovornost, neophodno je omogućiti uniformno i potpuno obrazovanje citotehnologa u Europi. To zahtijeva blisku suradnju sa stručnim društvima, obrazovnim ustanovama te citološkim laboratorijima u europskim zemljama.

Ključne riječi: citotehnolozi, edukacija, Europa

CITOTEHNOLOZI U TRANSPLANTACIJSKOJ MEDICINI

Veronika Anić, Gordana Knežević, Mariela Stipetić, Monika Školnik, Nada Tuđek, Danijela Vinković

Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Merkur, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Klinička bolnica Merkur je transplantacijski centar, akreditiran od Centra Europske grupe za transplantaciju matičnih stanica za liječenje transplantacijom od srodnog davatelja te je članica Eurotransplanta. Program liječenja transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u KB Merkur provodi se od 1992. godine, kada je izvedena prva alogenična, 1993. godine autologna transplantacija te transplantacija organa 1998. godine. Uspješno provođenje transplantacijskih programa rezultat je stručnosti i zalaganja te podrazumijeva zajednički rad kliničkih i dijagnostičkih djelatnosti naše ustanove. Citotehnolozi Odjela za aspiracijsku i neginekološku eksfolijacijsku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju, sudjeluju u dijagnostici i praćenju uspjeha liječenja pacijenata podvrgnutih transplantacijskom postupku.

Metode: Podaci su prikupljeni tijekom dugogodišnjeg provođenja dijagnostičkih pretraga i analizi uzoraka pacijenata podvrgnutih transplantaciji solidnih organa (jetra, gušterača, bubreg, tanko crijevo) te u pacijenata s hematološkim oboljenjima podvrgnutih liječenju transplantacijom (autolognom ili alogeničnom) krvotvornih matičnih stanica.

Rezultati: Transplantacijska dijagnostika u citologiji može se podijeliti na pred- transplantacijsku, tijekom transplantacijskog postupka te post-transplantacijsku dijagnostiku. Svaki dio transplantacijskog postupka zahtijeva i uključuje specifične dijagnostičke pretrage i analize. U hematoloških bolesnika koji su podvrgnuti liječenju transplantacijom krvotvornih matičnih stanica periferne krvi, citotehnolozi sudjeluju pri uzimanju uzoraka te izradi preparata, prikupljaju uzorke za dodatne analize pri punkciji koštane srži te biopsiji kosti, organa i tkiva bez/pod kontrolom slikovnih tehnika (UZV, CT, EUS, RTG). Provode obradu i bojenje uzoraka, citokemijske i imunocitokemijske analize te mikroskopski analiziraju uzorke. Vrše obradu i mikroskopsku analizu uzoraka izljeva u tjelesne šupljine (ascites, pleuralni, perikardijalni izljev te likvor). U tijeku praćenja efikasnosti liječenja provodimo redovitu analizu perifernih krvnih stanica (leukogram). Obzirom da su infekcije glavni uzrok morbiditeta kod imunokompromitiranih pacijenata podvrgnutih transplantacijskom postupku, uzimamo i analiziramo obriske usne šupljine, sluznica i promjena na koži. Pacijenti, prije i nakon transplantacije solidnih organa, podvrgnuti imunosupresivnoj profilaksi i terapiji u svrhu sprječavanja odbacivanja presatka (grafta), izloženi su riziku reaktivacije BK/polyoma virusa te moguće disfunkcije bubrežnog presatka i nefropatije. U tih pacijenata analiziramo uzorke urina na prisutnost decoy stanica kao metodu otkrivanja prisutnosti BK virurije. U svrhu pravovremenog otkrivanja pojavnosti trombotičke mikroangiopatije posebnu pažnju obraćamo na pojavnost shizocita pri analizi razmaza periferne krvi.

Zaključak: Dijagnostičke metode u citologiji su precizne, brze i osjetljive pri procjeni i praćenju stanja te imunološki povezanih promjena kod pacijenata koji su podvrgnuti citostatskoj i imunosupresivnoj terapiji tijekom transplantacijskog postupka. Obzirom na promjene u citodijagnostici uvođenjem novih tehnologija te izmijenjenu ulogu citotehnologa, ovo je vrlo dobar primjer da citotehnolozi koji posjeduju potpunu i adekvatnu izobrazbu, mogu sudjelovati u obavljanju dijagnostičkih pretraga i analiza u transplantacijskoj medicini.

Ključne riječi: citotehnolozi, transplantacijska medicina



Poster sažeci/ Poster summaries

Hrvatske udruge citotehnologa

CITOLOŠKI NALAZI STIDNICE PREMA PRISTUPU VULVOSKOPIJE TRI PRSTENA

Ana Mari Papec, Marijana Baburić, Ljiljana Gavranović, Sanja Rakek Novak, Viktorija Švenčbir Popovski, Suzana Katalenić Simon, Karmela Šentija, Ines Krivak Bolanča

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

Citologija stidnice predstavlja jednostavnu, neinvazivnu metodu eksfolijativne citologije. Omogućuje dijagnostiku promjena na stanicama i identifikaciju mikrobioloških uzročnika, te time pruža kliničaru prve podatke o smjernicama terapijskih i/ili dijagnostičkih postupaka. Točna i uspješna dijagnoza najprije ovisi o adekvatnosti uzorka. Zadnjih se godina bolja reprezentativnost uzorka postiže korištenjem endocervikalne četkice, te se sve više odbacuje uporaba špatule i otisak stakalcem.

Vrste stanica koje se mogu naći na razmazima stidnice ovise o lokalizaciji s koje je uzorak uzet. Naime, po kolposkopskoj podjeli područje stidnice je moguće podijeliti na tri prstena. Shodno tome možemo naći i različite vrste stanica. Na vanjskom prstenu, koji obuhvaća i kožu, najčešće nalazimo uglavnom diferencirane pločaste stanice i skvame. Od mikrobioloških uzročnika najčešće se, uz bakterije mogu naći i gljivice. Citološki uzorci su oskudni stanicama te se vrlo često nađu samo skvame. Na razmazima srednjeg prstena, koji obuhvaća područje malih usana, citološki uglavnom nalazimo stanice superficijalnog sloja. Nalaz metaplastičnih stanica nije rijedak u ovom prstenu. Od mikrobioloških uzoraka česte su bakterije, virusi i gljivice, ukoliko su prisutni kao rodnička infekcija. Unutarnji prsten obuhvaća introitus vagine, vestibularne žlijezde te himen i ušće uretre, te se citološki mogu naći stanice iz svih slojeva epitela, metaplastične stanice nisu rijetkost, a ponekad se nađu i stanice žljezdanog epitela. Mikrobiologija odgovara mikrobiološkom nalazu rodnice: od fiziološke flore, bakterija, virusa, gljivica i ostalih uzročnika koje nalazimo u rodnici. Ovi su uzorci bogatiji stanicama nego uzorci iz prethodna dva prstena.

Ključne riječi: citologija stidnice, mikrobiološki uzročnici

UČESTALOST MALIGNIH NALAZA U PLUĆNIM CITOLOŠKIM UZORCIMA U POST-COVID RAZDOBLJU U KB DUBRAVA

Antoniya Knežević, Damir Čurin, Branka Čaleta, Ivana Uložnik, Sunčica Čurin

Odjel za citologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Na Odjelu za citologiju KB Dubrava obrađuju se različite vrste citoloških uzoraka u kojima se dijagnosticiraju maligni, bilo primarni, bilo sekundarni plućni tumori. Najčešće vrste uzoraka uključuju bris sluznice bronha četkicom, transtorakalne punkcije (TTP) vođene CT-om ili ultrazvukom (UZV), endobronhalnim ultrazvukom (EBUS-TBNA) vođene transbronhalne punkcije medijastinalnih limfnih čvorova, rjeđe primarnog tumora te pleuralni izljevi. Cilj ovog rada bio je utvrditi učestalost malignih nalaza u najčešće analiziranim plućnim citološkim uzorcima u razdoblju poslije COVID-19 epidemije te usporediti njihov broj s brojem malignih uzoraka prije COVID-19 epidemije.

Metode: Retrogradno je pretražena elektronička baza podataka Odjela za citologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju Kliničke bolnice Dubrava za razdoblje 1. 5. 2022. do 1. 5. 2023. godine te odgovarajuće razdoblje 2018 / 2019. godine. U analizu su uključeni svi bolesnici s navedenim plućnim citološkim uzorcima kojima je postavljena nedvojbeno dijagnoza malignog tumora iz citološkog uzorka. U analizu nisu uključeni bolesnici sa suspektim i atipičnim nalazima kao niti bolesnici kojima je dijagnoza postavljena drugim načinima uzorkovanja.

Rezultati: Retrospektivnom analizom tijekom razdoblja za 2018/19 ukupno je nađen 271 maligni uzorak dok je za 2022/23 godinu bilo ukupno 262 maligna uzorka. Od toga su za 2018/19 nađena 82 maligna brisa bronha četkicom, 60 uzoraka dobivenih EBUS-om, 75 malignih transtorakalnih punktata i 54 maligna izljeva. U odgovarajućem razdoblju kroz 2022/23 nađen je 81 maligni bris bronha četkicom, 102 maligna EBUS-a, 63 TTP-a i 32 maligna pleuralna izljeva. Ukupni broj malignih uzoraka prije i poslije COVID-19 epidemije nije se značajno razlikovao, što je prikazano na dijagramu (slika 1). Izuzetak su punkcije vođene EBUS-om kojih se broj udvostručio u post-covid razdoblju, te se posljedično udvostručio i broj malignih uzoraka dok je omjer benignih:malignih uzoraka ostao nepromijenjen (1,4:1 prije epidemije i 1,3:1 u poslije-epidemijskom razdoblju).

Zaključak: Učestalost malignih nalaza u najčešćim citološkim plućnim uzorcima u KB Dubrava nije značajno različit u post-pandemijskom razdoblju u odnosu na odgovarajuće razdoblje prije pandemije COVID-19.

Cljučne riječi: endobronhalni ultrazvuk, COVID-19

VAŽNOST CITOLOŠKE ANALIZE UZORAKA DOBIVENIH BRONHOSKOPIJOM U SVRHU RANOG OTKRIVANJA RAKA PLUĆA I POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

Barka Horvat, Katica Rubić, Ivančica Plemić, Samija Ropar

Opća bolnica Karlovac, Karlovac, Hrvatska

Cilj: Rano otkrivanje raka pluća je bitno zbog visoke incidencije koja je u porastu i činjenice da se bolest kod većine bolesnika otkrije u uznapredovalom stadiju te su rezultati liječenja vrlo loši.

Metode: Citološka analiza uzoraka dobivenih bronhoskopijom (bronhoalveolarna lavaža, aspirat bronha uzet kateterom, bris četkicom, otisak bioptata i punktati iglom) kao minimalno invazivna metoda, ima značajno mjesto u dijagnostici raka pluća.

Rezultati: U Karlovačkoj županiji rak pluća je na vodećem mjestu po broju oboljelih od raka. U 2020. godini obrađeno je 453 pacijenata. Broj oboljelih od raka pluća u tom razdoblju je 89 (20 %). Svi pacijenti obuhvaćeni ovim radom liječeni su na plućnom odjelu Opće bolnice Karlovac. Rezultati citološke analize u Općoj bolnici Karlovac potvrdili su važnost ove dijagnostičke metode.

Zaključak: Citološka analiza uzoraka dobivenih pri bronhoskopiji važan je potencijal za dijagnostiku raka pluća u kojem uz liječnike citologe nezamjenjivu ulogu imaju prvostupnici medicinsko- laboratorijske dijagnostike, citotehnolozi koji obavljaju inicijalni probir svih uzoraka.

Ključne riječi: lavat, aspirat, bris četkicom, otisak bioptata, citološka analiza

SCREENING DIFFICULTIES IN THE DETECTION OF REACTIVE TYPE II PNEUMOCYTES IN TRANSBRONCHIAL BIOPSY IMPRINTS

Lucija Milutin¹, Ana-Marija Krupec¹, Marijana Vranjković¹, Suzana Harabajs^{1,2,3}, Anita Breški^{1,3}, Katarina Ražnjević^{1,3}, Vesna Šimić¹, Božica Vrabec-Branica¹, Silvana Smojver-Ježek^{1,3,4}

¹Department of Pathology and Cytology, Division of Pulmonary Cytology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

²Department for Biology, Division of Molecular Biology, Faculty of Science, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

³University of Applied Health Sciences, Zagreb, Croatia

⁴School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Introduction: Along with type II pneumocytes, reactive type II pneumocytes (RTIIPs) are diagnosed in transbronchial lung biopsy (TBLB), mainly in patients with interstitial lung diseases. This study aims to present the frequency of RTIIPs and diagnostic difficulties in May- Grünwald Giemsa stained (MGG) TBLB imprints.

Methods: A retrospective analysis of 194 final cytological reports of TBLB imprints routinely processed in the Division of Pulmonary Cytology at the University Hospital Centre Zagreb was conducted. Cytomorphological characteristics of RTIIPs and differential diagnostic difficulties in MGG TBLB imprints were presented. The results were compared with the results of the corresponding formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) TBLB.

Results: The MGG TBLB imprints of 194 patients were analyzed over two years. The average number of analyzed MGG (4.9; min 1; max 10) and FFPE (4.4; min 1; max 9) TBLB imprints per patient were similar. The RTIIPs were diagnosed in 20/194 (10.3%) of cytological cases. In addition to reactive, atypical RTIIPs were diagnosed in three cases. The RTIIPs are larger than surrounding type II pneumocytes. The cytoplasm is basophilic with a smooth membrane and a prominent nucleus. The cytoplasm sometimes pushes the nucleus toward the edge and contains small but numerous vacuoles. They are sometimes binuclear with rare mitosis. The N/C ratio is high, and they tend to form cohesive groups. Neutrophilic granulocytes and lymphocytes could be found in the background. These features make it similar to foamy type II pneumocytes, and atypical RTIIPs. The finding of RTIIPs was confirmed in 14/20 (73.7%) final pathological reports. Atypical RTIIPs were not confirmed in the final pathological reports.

Conclusion: RTIIPs are diagnosed in a small number of cases. Distinguishing the RTIIPs from foamy type II pneumocytes and atypical RTIIPs can be challenging in MGG TBLB imprints. The inflammatory background can emphasize the features of RTIIPs.

Keywords: Reactive type II pneumocytes, transbronchial lung biopsy, imprints, cytology

GENSKI IZRAŽAJ DEJODINAZE TIP 2 U KARCINOMSKIM FIBROBLASTIMA NA JEDNOSTANIČNOJ REZOLUCIJI

Mariela Stipetić

Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Dejodinaza tipa 2 (DIO2) posreduje lokalnu konverziju tiroksina (T4) u trijodtironin (T3) u stromalnom odjeljku, dok njena aktivnost u tumorskoj stromi nije poznata. U tu svrhu, ispitali smo genski izražaj DIO2 u karcinomskim fibroblastima (CAF) na jednostaničnoj rezoluciji te biološki kontekst genskog izražaja DIO2 i to funkcijskom analizom koreliranih gena koji tijesno prate izražaj DIO2 u CAF. **Metode:** Konstruirali smo stanični atlas CAF visoke rezolucije koristeći javno dostupne podatke sekvenciranja jednostanične RNK za dvije česte neoplazme, duktalni adenokarcinom gušterače (PDAC) i nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC), Seurat v4 protokol, Harmony algoritam. Nakon identifikacije razlikovno izraženih gena (Wilcoxonov test), provedena je koekspresijska analiza i analiza obogaćenih puteva (*Broad Molecular Signatures Database* v7.51).

Rezultati: Ukupno je profilirano 3907 visokokvalitetnih stanica, među kojima je na temelju izražaja razlikovnih biljega, identificirano sedam vrlo različitih vrsta CAF. Utvrdili smo robusnu, asimetričnu ekspresiju DIO2 u jednoj subpopulaciji CAF, s jasnom prevagom izražaja u NSCLC. Ekspresija DIO2 uglavnom je ograničena na WNT5A⁺MMP11⁺ CAF u NSCLC, čije su glavno obilježje katabolički fenotip, biljezi muralnih stanica i izražaj gena interferonskog odgovora. Nadalje, rastući izražaj DIO2 u WNT5A⁺MMP11⁺ CAF snažno je povezan s transkripcijskim značajkama invazivnih i uznapredovalih tumora. Gledajući PDAC, uočavamo sporadičan ili zanemariv izražaj u aktiviranim CTHRC1⁺ CAF.

Zaključak: Kolektivno, rezultat podupire koegzistenciju različitih, funkcionalno specijaliziranih CAF u NSCLC i PDAC, potvrđujući izrazitu stromalnu heterogenost unutar i između različitih tumora. Rezultati nude kratki uvid u biologiju DIO2⁺ CAF, pružajući putokaz za razumijevanje staničnih i međuorganskih razlika u aktivnosti DIO2 unutar tumorskog okružja. Neovisna potvrda komplementarnim tehnikama nužna je za validaciju preliminarnih rezultata. Pripadni jednostanični atlas genskog izražaja doprinos je raspravi o jednom specifičnom aspektu biologije CAF, koji ilustrira perspektive i otvorena pitanja na sjecištu endokrinologije i tumorske biologije.

Ključne riječi: duktalni karcinom gušterače, jednostanična analiza, karcinomski fibroblasti, neoplazme pluća, 5'-dejodinaza tip 2, profiliranje genskog izražaja, računalna biologija, RNK

REZULTATI UVOĐENJA EBUS-TBNA (ENDOBONCHIAL ULTRASOUND TRANSBRONCHIAL NEEDLE ASPIRATION) PUNKCIJA U KLINIČKOJ CITOLOGIJU

Nevena Radičević

Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

Cilj: ukazati na važnost uvođenja EBUS-TBNA punkcija u kliničkoj citologiji Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“.

Metode: EBUS-TBNA je invazivna metoda kojom se uz pomoć endobronhalnog ultrazvuka i ultrazvučnog konveksnog bronhoskopa vizualiziraju te ukoliko je potrebno i punktiraju uvećani medijastinalni i hilusni limfni čvorovi. EBUS-TBNA je minimalno invazivna metoda koja nudi alternativu medijastinoskopiji s dodatnim pristupom čvorovima hilusa. Glavne indikacije za EBUS-TBNA bile bi: 1.) određivanje stadija medijastinuma za sumnju na karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC) kao i karcinom pluća malih stanica te proširenost maligne bolesti što je važno u određivanju ishoda i liječenja, 2.) za dijagnozu neobjašnjive medijastinalne limfadenopatije dostupne glavnim dišnim putovima, uključujući benigna stanja kao što su sarkoidoza ili tuberkuloza. Uzorak dobiven punkcijom razmazuje se na predmetna stakalca. Nakon što se preparati osuše na zraku, boje se po May- Grunwald metodi bojenja. Nakon mikroskopiranja, ukoliko je potrebno radi se dodatna citokemija i/ili imunocitokemija.

Rezultati: u prvih 7 mjeseci od kada je metoda uvedena napravljeno je 46 punkcija pod kontrolom EBUS-a. Kod većine pacijenata punktirano je više limfnih čvorova. Citološkom obradom punktata dijagnosticirani su limfomi, metastaze karcinoma, granulomatozne lezije, a samo tri uzorka bila su oskudna (nedijagnostički uzorci).

Zaključak: EBUS-TBNA je sigurna, brza i učinkovita metoda u postavljanju dijagnoze upalnih, zaraznih i zloćudnih bolesti kao i sumnje na proširenost maligne bolesti. Zbog svoje visoke specifičnosti i osjetljivosti, EBUS-TBNA je jedna od temeljnih pretraga za određivanje etiologije medijastinalne limfadenopatije.

Ključne riječi: endobronhalni ultrazvuk, citologija aspiracije tankom iglom, medijastinum, limfni čvorovi

USPOREDBA ADEKVATNOSTI KONVENCIONACNIH UZORAKA I UZORAKA TEKUĆINSKE CITOLOGIJE

Viktorija Švenčbir Popovski, Ana Mari Papec, Sanja Rakek Novak, Marijana Baburić, Ljiljana Gavranović, Ines Krivak Bolanča, Suzana Katalenić Simon, Karmela Šentija

Klinički Zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Usporediti adekvatnost uzoraka uzetih konvencionalnom metodom i metodom tekućinske citologije (LBC, engl. *Liquid Based Cytology*).

Metode: Metodom slučajnog odabira uzoraka izdvojili smo 80 konvencionalnih papa razmazai 68 LBC razmaza u razdoblju od mjesec dana. Uzorci su pripremljeni, obrađeni i obojeni standardiziranom metodom po Papanicolaou. Analizirani su i klasificirani od strane citotehnologa i liječnika po „Bethesda“, klasifikaciji te izdvojeni oni koji zadovoljavaju i oni uzorci koji ne zadovoljavaju. Osnovni kriteriji za interpretaciju adekvatnosti nalaza su celularnost uzorka, prisutnost endocervikalnih cilindričnih stanica i elemenata transformacijske zone, brojnost upalnih stanica i eritrocita te očuvanost uzorka i fiksacija uzorka.

Rezultati: Najveći broj razmaza u obje metode ocijenjeno je zadovoljavajućim za analizu 87,5 % za konvencionalni razmaz (70/80) i 98,5 % za LBC (67/68). Ukupno je bilo 10 nezadovoljavajućih konvencionalnih uzoraka (12,5 %). Najčešći razlozi tome bili su gusto nanešeni razmazi i materijal razvučen u više nivoa (5/80, 6,25 %), nedostatak endocervikalnih cilindričnih stanica i elemenata transformacijske zone (3/80, 3,75 %) te prekrivenost leukocitima (1/80, 1,25 %). U skupini uzoraka tekućinske citologije bio je samo jedan nezadovoljavajući uzorak (1,47 %) oskudan epitelnim stanicama zbog prisutnosti krvi u uzorku. **Zaključak:** Zbog načina izrade tekućinske citologije (upotreba perforiranih filtera), u uzorcima s obiljem krvi dolazi do popunjavanja filterske mrežice eritrocitima, a ne epitelnim stanicama. Adekvatnost uzorka kod konvencionalnih razmaza uvelike ovisi o načinu prijenosa stanica s instrumenta na stakalce. Uzorci obrađeni tekućinskom citologijom su adekvatniji zbog automatske obrade kojom se umanjuje individualni faktor.

Ključne riječi: adekvatnost uzorka, konvencionalni razmazi, tekućinska citologija



navify[®] Digital Pathology

Driving diagnostic certainty for life-changing decisions in pathology

Designed with the pathologist's clinical case workflow in mind, the **navify** Digital Pathology software enhances the efficiency of the pathologist workflow with laboratory integration and automation.

Drive innovation and clinical decision support with AI-based Roche image analysis algorithms and integration with 3rd party algorithms.



Fast, simple and powerful



Scalable and customisable



Fully integrated

ERG Karcinom prostate
Agilent Dako



Agilent Technologies



Diagnostic
s



A&B d.o.o.



AKOYA
BIOSCIENCES
THE SPATIAL BIOLOGY COMPANY

VAŠ DUGOGODIŠNJI PARTNER NA
PODRUČJU PATOLOGIJ E I CITOLOGIJ E

HER2 IQFISH
Agilent
Dako



Za više informacije
skenirajte QR kod

Artisan™ Colloidal
Iron Stain

H&E Prisma Plus
Sakura

AstraZeneca 

Znanje je moć

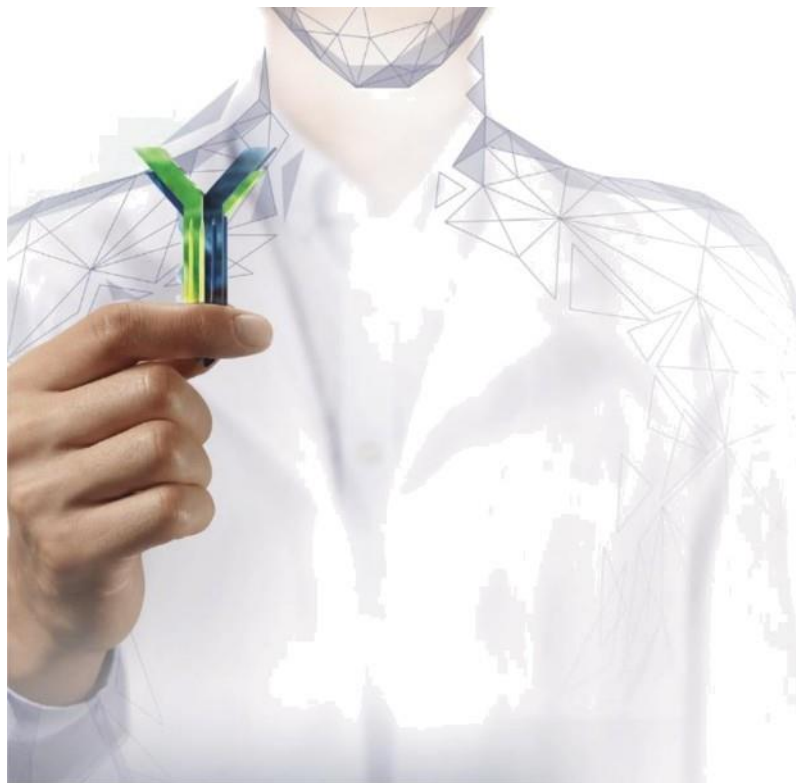
**BRCA testiranje
kod dijagnoze
omogućuje vam
otkrivanje pravog
puta za precizno
liječenje raka dojke**

Reference:

1. Yersal Y, Barutca S. World J Clin Oncol 2014; 5(3): 412-424.
2. Collignon J et al. Breast Cancer (Dove Med Press). 2016;8:93-107.
3. Cardoso F et al. Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649.
4. Grindedal E et al. BMC Cancer 2017;17:438.
5. Chew H. West J Med 2001;174:284-287.
6. Moo T-A et al. PET Clin 2018;13(3):339-354.

AstraZeneca d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb,
Tel: +385 1 4628 000; www.astrazeneca.com
Veeva ID HR-4077, rujan 2023., vrijedi do rujna 2025.
Samo za zdravstvene radnike.





KEYTRUDA

(pembrolizumab)



Samo za zdravstvene djelatnike.
Prije propisivanja, molimo pročitajte zadnji
odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i
Uputu o lijeku odobrene u RH.
Lijek se izdaje na ograničeni recept.

Merck Sharp & Dohme, d.o.o.
Ivana Lučića 2a, 10000 Zagreb, Hrvatska;
telefon: 01/ 66 11 333, faks: 01/ 66 11 350
HR KEY-00619 izdano u Hrvatskoj, 10/2023. Sva prava pridržana



BD SurePath™ Collection Vial

Be Sure: quality results begin with quality samples

Minimalic cores to amacy. 80 StoMs dirt something @ flkpte as samgu collecuon wch we
80 Surefoth* Cdecuon Vol The **el a dev+gned to mixv gouent core by offe.org
standouatJw ord focuse sample idemificotlon, wtl4M pov%dk+g pftysicara with lf+e
ronyerseme of a s M*owce Recur6 screerun and molegulo d rost * tesc



PLATINASTI SPONZOR



ZLATNI SPONZOR



SREBRNI SPONZOR



BRONČANI SPONZOR



OSTALI SPONZORI

EHS d.o.o.
NOVARTIS HRVATSKA d.o.o.
AXON LAB d.o.o.
LABENA d.o.o.
MEDICAL INTERTRADE d.o.o.
BIOGNOST d.o.o.
DIGICYTE DIGITALNE TEHNOLOGIJE d.o.o.
VAMS TEC d.o.o.
INEL-MEDICINSKA TEHNIKA d.o.o.
ALTium INTERNATIONAL d.o.o.
MEDIC d.o.o.
BIOMEDICA DIJAGNOSTIKA d.o.o.
SCAN d.o.o.
SEMEDICA d.o.o.
GOREA PLUS d.o.o.

