

**5. HRVATSKI KONGRES KLINIČKE CITOLOGIJE / 5<sup>th</sup> CROATIAN CONGRESS OF CLINICAL CYTOLOGY****2. HRVATSKI SIMPOZIJ ANALITIČKE CITOLOGIJE / 2<sup>nd</sup> CROATIAN SYMPOSIUM OF ANALYTICAL CYTOLOGY****3. HRVATSKI SIMPOZIJ CITOTEHNOLOGIJE / 3<sup>rd</sup> CROATIAN SYMPOSIUM OF CYTO TECHNOLOGY**

Opatija, 21.-23.Travnja 2016. / Opatija, April 21-23, 2016

**PROGRAM POSTER PREZENTACIJA / POSTER PRESENTATION PROGRAMME**

R. broj / Number	NASLOV POSTERA / POSTER TITLE
<b>1</b>	<b>Udruženost HPV infekcije i pušenja u razvoju skvamozne intaepitelne lezije vrata maternice</b> Jurić N, Šlaković M, Delić T, Smajić E, Bilalović S
<b>2</b>	<b>Citološka identifikacija nevirusnih uzročnika u skvamoznim intraepitelnim lezijama / Cytological identification of non-viral agents in squamous intraepithelial lesions</b> Smajić E, Bilalović S, Jurić N
<b>3</b>	<b>Jaka upala i diskarioza u VCEobrisku / Severe inflammatory changes and dyskaryosis in cervicovaginal smear</b> BedrinaJakičić B, StranićLj
<b>4</b>	<b>Prvi ciklus Nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice - iskustvo KB Merkur-a</b> Krivak Bolanča I, Šentija K, Katalenić Simon S
<b>5</b>	<b>Podudarnost nalaza citotehnologa i citologa u okviru preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice / The concordance of the cytotechnologists cytological results and the final diagnosis by cytologists in the national screening program for early detection of cervical cancer</b> V. Švencbir Popovski, Lj. Gavranović, S. Rakek Novak, M. Baburić, K. Šentija, S.Katalenić Simon, I. Krivak Bolanča.
<b>6</b>	<b>Dijagnostički značaj dualnog bojanja - prva iskustva</b> Katalenić SimonS, Krivak BolančaI, Šentija K
<b>7</b>	<b>p16/Ki-67 dual stain and HPV 16 genotype in the prediction of HSIL+ outcome of women with abnormal cervical cytology</b> Vrdoljak-Mozetić D, VeršaOstojić D, Štemberger-Papić S, Rubeša-Mihaljević R, Dinter M, Brnčić-Fischer A, Krašević M
<b>8</b>	<b>ASC-H and p16/Ki-67 dual-staining: our experiences</b> Irgel N, ŠramekZatler S, RepšeFokter A
<b>9</b>	<b>ASC-H citologija - praćenje i klinički ishod / ASC-H cytology - follow up and clinical outcome</b> Baždarić D, Matić I, Vrdoljak-Mozetić D, Verša-Ostojić D, Štemberger-Papić S
<b>10</b>	<b>Recognition of atypical endometrial cells in Pap smears</b> Salobir L, Šramek Zatler S, Repše Fokter A
<b>11</b>	<b>Kada posumnjati na karcinom endometrija - prikaz slučaja</b> ŠentijaK, Krivak Bolančal, Katalenić Simon S, Škrtić A
<b>12</b>	<b>Primjena direktne endometralne brush citologije u detekciji premalignih i malignih lezija endometrija</b> Đaković I, Valerija Miličić V, Zelić T, Prvulović I, Mardešić I, Martinek V, Dubravac I

R.broj / Number	NASLOV POSTERA / POSTER TITLE
13	<b>Usporedba ksilola i Tissue-clearotopine u postupku Papanicolaou bojanja/Comparison xylol versus Tissue-clear solution with the standard Papanicolaou stain</b> Deduš O, Knez K, Perković L, Ivanović D, Ljubić N, Sučić M.
14	<b>Role of cytomorphology alone in subtyping of lung carcinoma in paired cytology/biopsy bronchoscopic samples</b> Smojver-Ježek S, Vrabec Branica B, Juroš Z, Roglić M, Jakopović M, Pleština S, Kukulj S, Alerić I, Čučević B, Seiwerth S, Samaržija M
15	<b>TKI-s in second line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive NSCLC</b> Pleština S, Smoјver-Ježek S, Brčić L, Seiwerth S, Jakopović M, Samaržija M
16	<b>The value of transbronchial needle aspiration cytology in the diagnosis of sarcoidosis</b> Tatomirović Ž, Škuletić V, Peković D, Ristić S, Karličić V
17	<b>Uloga citologije u dijagnostici adenokarcinoma u pleuralnim izljevima / Role of cytology in the diagnosis adenocarcinoma in pleural effusion</b> Kušen Ž, Flego V, Štemberger C, Risteska Z
18	<b>Imunoekspresija CD2 i CD20 u limfatičnim stanicama izljeva</b> Ivanović D, Sučić M, Ljubić N, Perković L, Županić Krmek D, Frković Solomun G, Knežević F
19	<b>Imunoekspresija telomeraze u limfocitima bolesnika s KLL</b> Sučić M, Ljubić N, Perković L, Ivanović D, Županić Krmek D, Frković Solomun G, Knežević F
20	<b>Cytology and flow cytometry of malignant effusions of high grade lymphomas</b> Šoljić V, Draganović S, Godler Đ, Todorović J, Alfirević D
21	<b>Pojava mijelodisplastičnog sindroma u bolesnice s neliječenim limfoproliferativnim poremećajem / Myelodisplastic syndrome in a patient with untreated lymphoproliferative syndrome</b> Kosanović Bajić M, Mandac Rogulj I, Kaić G, Kursar M, Ostojić Kolonić S, Planinc-Peraica A
22	<b>Primarni non Hodgkin limfom jetre – prikaz slučaja</b> Ropar S, Friščić T, Jelić Puškarić B, Gredelj Šimec Nj
23	<b>Dijagnostička vrijednost prstenatstih sideroblasta</b> Ljubić N, Sučić M, Perković L, Ivanović D, Županić Krmek D, Frković Solomun G, Knežević F
24	<b>Utjecaj parvovirusne infekcije na citologiju koštane srži: prikaz slučaja</b> Miše I, Maričević I, Stevanović S, Šarkanji-Golub R
25	<b>Rijetki sekundarizmi u slezeni / Rare secondary involvement of the spleen</b> Kosanović Bajić M, Mandac Rogulj I, Jelić Puškarić B, Planinc-Peraica A, Radić-Krišto D
26	<b>Periodic acid - schiff (PAS) reakcija u hematološkoj citodiagnostici / Periodic acid - schiff (PAS) reaction in hematology and oncology cytodiagnostics</b> Šlegl S, Miše I, Herceg M, Grbin S, Mandžo J
27	<b>Dijagnostička vrijednost citologije žarišnih promjena u jetri i gušterači – usporedba sa patohistološkim nalazom</b> Fröhlich I, Kovačević A, Pauzar B, Staklenac B, Perić M, Vrselja N, Miličić V, Lončar B
28	<b>Neobična prezentacija GIST-a</b> Škoro M, Štoos-Veić T, Novak NP, Tadić M, Vukelić M

R.broj / Number	NASLOV POSTERA / POSTER TITLE
<b>29</b>	<b>Dijagnostička vrijednost TFF3 proteina u tumorima dojke</b> Tolušić Levak M, Lovrić I, Belovari T, Baus Lončar M, Blažičević V, Pauzar B
<b>30</b>	<b>Citološko gradiranje invazivnog karcinoma dojke</b> Prvulović P, Miličić V, Mišić M
<b>31</b>	<b>Papilarni karcinom štitnjače u scintigrafiski vrućem čvoru</b> Šunjić Stakor M, Peroš K
<b>32</b>	<b>Istovremena pojava papilarnog i medularnog karcinoma štitnjače</b> Peruško Kozina P, Besser Silconi Ž, Kučinar I, Igrec I
<b>33</b>	<b>Renal cell carcinoma metastasis to thyroid gland: a case report</b> Blatnik J, Strojan Fležar M, Gutnik H
<b>34</b>	<b>Metastaza svjetlostaničnog karcinoma bubrega u štitnu žlijezdu</b> <i>Metastatic clear cell renal carcinoma to the thyroid gland</i> Šundov D, Beljan Perak R, Bogdan Pleština M, Vrdoljak Trogrlić M, Brdar D.
<b>35</b>	<b>Intratireoidni adenom paratireoidne žlijezde - uzrok hiperkalcemične krize sa smrtnim ishodom</b> Šarkanji-Golub R, Vasilj A, Pigac B, Kojić Katović S, Mužinić D, Moslavac S
<b>36</b>	<b>Pilomatrikom u desetomjesečnog dojenčeta – prikaz slučaja</b> Roganović J, Kranjčec I, Seili-Bekafigo I, Jonjić N
<b>37</b>	<b>Ocular melanoma in situ</b> Vasilj A, Kojić Katović S
<b>38</b>	<b>Uloga citologije u dijagnostici oftalmoloških lezija / The role of cytology in the diagnosis of ophthalmic lesions</b> Rubeša-Mihaljević R, Dinter M, Verša-Ostojić D, Štemberger-Papić S, Novak Stroligo M, Mišljenović Vučerić T, Vrdoljak-Mozetić D
<b>39</b>	<b>Sarkom interdigitalnih dentritičkih stanica u intramamarnom limfnom čvoru- prikaz slučaja</b> Rajković Molek K, Lučin K, Avirović M
<b>40</b>	<b>Tumor blastičnih plazmacitoidnih dendritičkih stanica (leukemijska faza) /</b> <i>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (leukaemic phase)</i> Šundov D, Pavlović A, Srbljin J, Kvasina Vrljičak D, Karaman I
<b>41</b>	<b>Citologija kao dijagnostički alat u primarnom i recidivnom tumoru mekog tkiva: slučaj leiomiosarkoma sjemenovoda</b> Šarkanji-Golub R, Vasilj A, Pigac B, Kojić Katović S, Miše I
<b>42</b>	<b>Važnost citodijagnostike urina u BK virusnoj infekciji bubrežnog presatka</b> Štemberger C, Đorđević G, Pavletić Peršić M
<b>43</b>	<b>Citomorfologija urina u bolesnika s poliomavirus stanicama (PVS)</b> Perković L, Sučić M, Ljubić N, Ivanović D, Knežević F
<b>44</b>	<b>Dijagnostička vrijednost citologije urotrakta u KBC Osijek prije „Pariške klasifikacije“</b> Miličić V, Prvulović I, Mardešić I, Tomašković I, Zelić T, Martinek V
<b>45</b>	<b>Učestalost i značaj nalaza atipičnih urotelnih stanica u citološkim uzorcima urina u O.B. dr. J. Benčević, Slavonski Brod u jednogodišnjem periodu</b> Mišić M, Fuštar-Preradović Lj, Prvulović I, Taradi R
<b>46</b>	<b>Citologija u dijagnostici papilarnih low grade lezija urotele</b> Mardešić I, Miličić V, Prvulović I, Tomašković I, Bobuš I, Zelić T

<b>47</b>	<b>Cervical squamous cell carcinoma in urinary bladder washing: a case report</b> Legen A, Gutnik H, Strojan Fležar M
<b>48</b>	<b>Quantitative real-time PCR (qPCR) microRNA profiling</b> <u>Kardum Paro MM</u> , Mandac Rogulj I, Ostojić Kolonić S, Hoareau- Aveilla C, Quelen C, Brousset P

<sup>1</sup>Jurić Nina, <sup>2</sup>Šlaković Majda, <sup>1</sup>Delić Taib, <sup>1</sup>Smajić Emina, <sup>1</sup>Bilalović Sandra

<sup>1</sup>Poliklinika Sunce Agram

<sup>2</sup>Zavod za ginekologiju, perinatologiju i neplođnost „Mehmedbašić“

## Uvod/Introduction

Rak vrata maternice u 90% slučajeva nastaje preko predstadija, tzv. preinvazivnih lezija vrata maternice koje se javljaju 10–15 godina ranije, a dijagnosticiraju se citološkom probirnom metodom, Papanicolaouovim testom. Nekoliko kofaktora u suradnji sa HPV-om dodatno povećavaju taj rizik, a oni su: cc-interferoni drugih spolno prenosivih infekcija, pušenje, veći broj poroda, primjena oralnih kontraceptiva, imunodeficijencija, prehrambeni faktori kao što su deficit vitamina C i folne kiseline. Pušenje je udruženo sa povećanim rizikom CIN-a nezavisno od spolne aktivnosti, a visoke razine nikotina i kotinina nađene su u cervicalnoj sluzi što učvršćuje vezu pušenja i CIN-a. Cilj ovog istraživanja je utvrditi udruženost HPV infekcije i navike pušenja u razvoju skvamozne intraepitelne lezije vrata maternice.

## Metode/Methods

Studija je retrospektivna i obuhvatila je period od 2013. do 2015. godine. Pacijentice kojima je citološki postavljena dijagnoza skvamozne intraepitelne lezije vrata maternice obrađivane su na Poliklinici Sunce–Agram, a potom potvrđene patohistološki, uključene su u ovu studiju. Studijom je obuhvaćeno 186 pacijentica. VCE razmazi su se citološki analizirali kvalitativno i semikvantitativno. Citološku kvalitativnu analizu VCE razmaza mikroskopski prvo je obavljao citoteknolog/citoskriner, a potom ljekar specijalist kliničke citologije. Brisevi za HPV tipizaciju uzimani su sterilnim hermetički zatvorenim epruvetama u kojima je štapić pri kraju bio obmotan vatom. Uzorak je uziman iz egzo- i endocerviksa i uz propratnu dokumentaciju odmah proslijđivan u laboratoriju za molekularnu biologiju. U laboratoriji je rađena dalja izolacija i identifikacija tipova HPV korišćenjem PCR metode.

## Rezultati/Results

Kod ispitanica koje nemaju naviku pušenja nije ustanovljena statistički značajna razlika u stupnju displazije u odnosu na visoko rizični i nisko rizični tip HPV-a ( $\chi^2=2,322$ ;  $df=3$ ;  $p=0,444$ ). Međutim, ustanovljena je statistički značajna razlika u stupnju displazije u odnosu na visoko rizične i nisko rizične tipove HPV infekcije kod ispitanica koje puše. Ispitanice koje puše i imaju visoko rizični tip HPV-a imaju i veći stupanj displazije,  $\chi^2=9,711$ ;  $df=3$ ;  $p=0,039$ . Primjenom Pearsonove korelacije nije ustanovljena korelacija između stupnja displazije i pušačkog staža ispitanice.

Pušenje			HPV		Ukupno
DA	PAPA	CIN I	HPV low risk	HPV high risk	Ukupno
			Broj	27	30
		CIN II	%	29.3%	29.1%
			Broj	28	34
		CIN III	%	30.4%	33.0%
			Broj	33	34
		CIS	%	35.9%	33.0%
			Broj	4	5
		Ukupno	%	4.3%	4.9%
			Broj	92	103
			%	100.0%	100.0 %

## Zaključak/Conclusions

Navika pušenja je bila udružena sa HPV infekcijom u 103 slučaja ili 55,37% pacijentica. Pušenje je bilo najčešće udružen kofaktor sa HPV infekcijom u razvoju skvamozne intraepitelne lezije. Ustanovljena je statistički značajna razlika u stupnju displazije u odnosu na nisko rizične i visoko rizične tipove HPV infekcije kod ispitanica koje puše. Ispitanice koje puše i imaju visoko rizični tip HPV-a imaju i veći stupanj displazije.

# CITOLOŠKA IDENTIFIKACIJA NEVIRUSNIH UZROČNIKA U SKVAMOZNIM INTRAEPITELNIM LEZIJAMA

2.

<sup>1</sup>Smajić Emina, Bilalović Sandra, Jurić Nina  
<sup>1</sup>Poliklinika Sunce Agram Sarajevo, Sarajevo BiH



## Uvod/Introduction

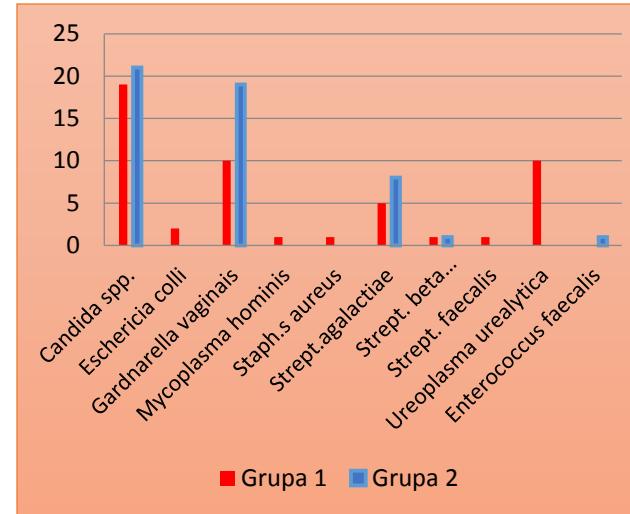
Najčešći uzročnici nevirusnih infekcija su: *Gardnerella vaginalis* i *Trichomonas vaginalis*. Iako se prenose spolnim odnosom, to nije uvijek neophodno za obolijevanje. Najraširenija metoda skrininga je citološka analiza vaginalno–cervikalno–endocervikalnog (VCE) razmaza, popularno nazvana „Papa test“. Citološka analiza VCE razmaza omogućuje detekciju premalignih lezija i diferenciranu dijagnostiku malignih lezija, identifikaciju uzročnika spolno prenosivih bolesti ili njihovog citopatskog efekta (virusa), određivanje hormonskog statusa te praćenje učinka terapije. Cilj istraživanja je identificirati učestalost uzročnika nevirusne etiologije kod pacijentica generativne i postmenopauzalne dobi sa citološkim nalazom skvamozne intraepitelne lezije.

## Metode/Methods

U ovom radu retrospektivno je analizirano 100 VCE razmaza i mikrobioloških briseva žena u razdoblju od siječnja 2015. do prosinca 2015. godine na Odjelu za kliničku citologiju Poliklinike Sunce Agram. Citološku obradu briseva i identifikaciju nevirusnih uzročnika proveli su citotehnolozi i specijalista kliničke citologije Odjela za citologiju Poliklinike Sunce Agram. Mikrobioloska obrada VCE briseva je rađena u privatnom mikrobiološkom laboratoriju. Pacijentice su podijeljene u dvije skupine. Prvu skupinu je činilo 50 pacijentica u generativnoj dobi, drugu skupinu su činile 50 pacijentica u postmenopauzi.

## Rezultati/Results

Najveći broj ispitanica generativne dobi (grupa 1) je imalo uredan Papa testa (n=23), zatim ASCUS (n=17). Displaziju CIN I je imalo 7, a CIN II 3 ispitanice. U postmenopauzalnoj grupi (grupa 2) također je najveći broj ispitanica imalo uredan nalaz (n=14), zatim CIN I 13 i CIN II 12 ispitanica. S nalazom CIN III bile su 3 ispitanice, dok je ASCUS imalo 8 ispitanica. Primjenom hi kvadrat testa ustanovljena je statistički značajna razlika u citološkim nalazima ispitanica ispitivanih skupina,  $\chi^2=17.294$ ;  $p=0.002$ . U vaginalnom brisu ispitanica generativne dobi u 38% slučajeva nađena je *Candida spp.*, a zatim najučestaliji su bili *Gardnerella vaginalis* i *Trichomonas vaginalis* u po 20% slučajeva. Kod ispitanica postmenopauzalne grupe također je najučestalija bila *Candida spp.* u 42% slučajeva, a onda *Gardnerella vaginalis* u 38% slučajeva, te *Trichomonas vaginalis* u 16% slučajeva. Primjenom hi kvadrat testa ustanovljena je statistički značajna razlika u patološkoj vaginalnoj flori,  $\chi^2=3.933$ ;  $p=0.047$ .



## Zaključak/Conclusions

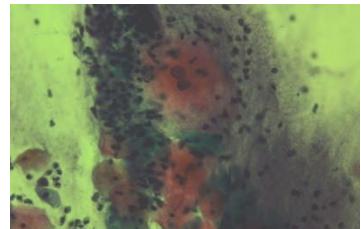
Ključni faktori prevencije i kontrole spolno prenosivih infekcija su brza i pouzdana dijagnostika, te brza i efikasna terapija oba partnera sa svrhom eradicacije uzročnika. Na osnovu našeg istraživanja možemo zaključiti da analiza Papa testa omoučava morfološku identifikaciju nevirusnih uzročnika infekcija, što je potvrđeno mikrobiološkom izolacijom navedenih uzročnika.

## Uvod/Introduction

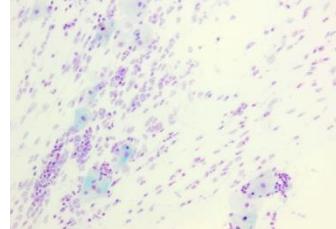
Iako su jasno definirane promjene kojima ćemo neki VCE razmaz proglašiti upalno promjenjenim, **PROMJENE U JEZGRI** ( polimorfija, odnos N/C, hiper., hipo., i polikromazija, mitoze, nukleoli ), **PROMJENE U CITOPLAZMI** (boja, vakuolizacija, citoliza ), te **BENIGNI ELEMENTI U VCE OBRISKU** ( L, E , histiociti, limfociti ).

Katkad u određenom broju slučaja zbog izražajnijih elemenata upale neki razmaz proglašimo jače upalno promjenjenim jer sumnjamo na displaziju iako ista ne sadrži popratne elmente toga. ( jaka parakeratoza, hiperkeratoza, Chlamydia, Ureaplasma, Micoplasma, HSV, HPV) uzročnici koji se ne uspiju zamjetiti mogu nas nagnati da posumnjamo na SIL ili katkad da SIL ne zamjetimo kao takav već promjene na stanicama pripisemo nekom uzročniku.

## Rezultati/Results



Slika 1a.  
CIN I

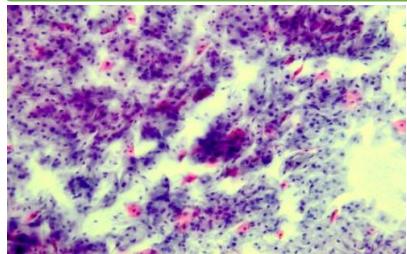


Slika 2a.  
Normalan nalaz  
Ueaplasma pozitivna

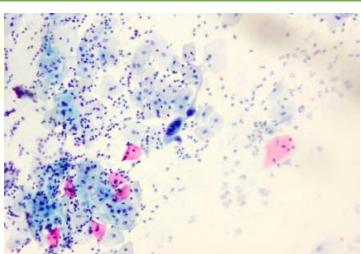


Slika 3a.  
CIN II

## Metode/Methods



Slika 1.  
jaka parakeratoza  
Kontrola za 6mj.- slika 1a



Slika 2.  
ASCH  
Daljnja obrada – slika 2a



Slika 3.  
HSV  
Kontrola nakon th – slika 3a

## Zaključak/Conclusions

U skriniranju i detekciji displazija mnogi elementi ne mogu se pročitati i naučiti u knjigama nego je višegodišnje iskustvo u probiru naš najjači adut.

Ranija kontrola dobar je izbor, ako nismo sigurni da li su u razmazu određene promjene na stanicima posljedica jake upale ili postoji mogućnost razvoja nekog stupnja displazije.

Također je pohvalno da ginekološki timovi dostave (ispunjavaju bethesd-u) podatke u kojima je utvrđeno drugim metodama da se u datom VCE razmazu radilo o nekom-im uzročniku-cima, jer na taj način možemo učiti i usavršavati iskustvo , što nas čini još preciznijim i kvalitetnijim.

# PRVI CIKLUS NACIONALNOG PREVENTIVNOG PROGRAMA RANO OTKRIVANJA RAKA VRATA MATERNICE – ISKUSTVO KB MERKUR-a

Krivak Bolanča I, Šentija K, Katalenić Simon S., KB „Merkur”, Zagreb

Odjel za ginekološku citologiju Zavoda je uključen u Nacionalni preventivni program ranog otkrivanja raka vrata maternice. Odjel zaprima poslane uzorke iz deset ugovornih ordinacija primarne zdravstvene zaštite žena. U periodu od studenog 2012. do kraja 2015.g. je zaprimljeno ukupno 3. 771 VCE razmaza. U analizi je sudjelovalo 4 citoteknologa i 3 lječnika specijaliste citologa. Tijekom prve godine trajanja probira zaprimljeno je ukupno 994 razmaza od 20557, što čini 4,8% ukupnih Papa pretraga Odjela, tijekom druge godine je zaprimljeno 822 od 18 552 razmaza (4,4%), a u posljednjoj godini perioda je zabilježeno povećanje broja razmaza na 9,57% (1964/20522).



Dobiveni rezultati prvog ciklusa su detektirali probleme koji utječu na rezultate, uzroke nezadovoljavajućih i suboptimalnih uzoraka te razlike u broju diagnosticiranih abnormalnosti među sudionicima analize. Istovremeno mogu poslužiti kao smjernice u rješavanju problema i kao osnova analize i kontrole kvalitete rada.

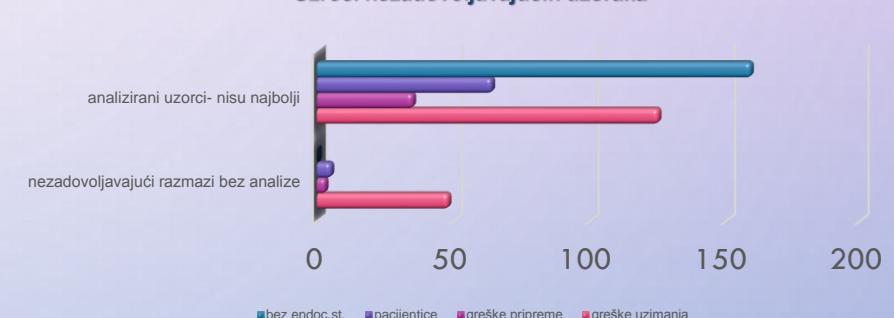
Ukupno je bilo 13,2% (498/3771) nezadovoljavajućih uzoraka koji nisu bili adekvatni za analizu (3%) te suboptimalnih koji nisu bili najbolji (10%) ali dijagnoza je bila postavljena, dok u 6 slučajeva (0,15%) citološka dijagnoza nije bila moguća..

Razlozi svih nezadovoljavajućih uzoraka smo podijelili u tri skupine: greške u laboratoriju (0,2%) uslijed lošeg bojenja i obrade preparata; faktori pacijenta (0,8%) npr. zbog dolaska u vrijeme ili neprosredno iza mensesa, stavljanje vaginaleta i sl. Najzastupljeniji razlozi su bili faktori uzimanja (47,7%), dakle faktori na koje direktno mogu utjecati ginekolozi tijekom uzimanja i/ili fiksiranja uzorka. Najčešći je razlog tome bilo loše uzimanje te poslijedično oskudan materijal ili materijal razvučen u više nivoa. Najčešći razlog suboptimalnih uzoraka je nedostatak cilindričnih endocervikalnih stanica.

**Učestalost Nacionalnih Papa testova u odnosu na ukupan broj papa testova u laboratoriju**



**Uzroci nezadovoljavajućih uzoraka**



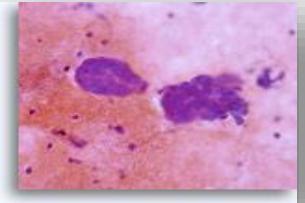
**Intralaboratorijska podudarnost citoloških dijagnoza**



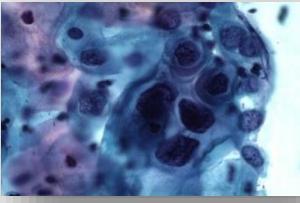
# PODUDARNOST NALAZA CITOTEHNOLOGA I CITOLOGA U OKVIRU PREVENTIVNOG PROGRAMA OTKRIVANJA RAKA VRATA MATERNICE

V.Švencbir Popovski, Lj.Gavranović, S.Rakek Novak, M. Baburić, S. Katalenić Simon, K. Šentija, I. Krivak Bolanča

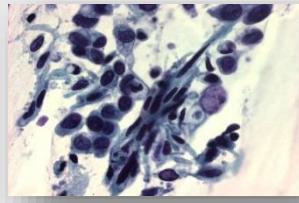
**Uvod:** Nacionalni probir provodi se u svrhu ranog otkrivanja raka vrata maternice. Papa test je jednostavna neinvazivna metoda kojom se uzima obrisak rodnice, vrata maternice i kanala vrata maternice. Ovim testom mogu se pronaći promijenjene stanice u ranom stadiju kako bi se spriječilo napredovanje bolesti. Cilj je smanjiti pojavnost i smrtnost od raka vrata maternice. Svrha rada je usporediti podudarnost nalaza Papa testova pregledanih od citotehnologa i potvrđenih sa strane citologa u okviru nacionalnog preventivnog programa. U Zavodu za kliničku citologiju i citogenetiku, Odjela za ginekološku citologiju primljeno je i obrađeno 3771 Papa testova u vremenskom razdoblju od 2013. – 2015. godine. Od toga su citotehnolozи pregledali 3188 Papa testova. Uzorci su zaprimljeni iz ginekoloških ordinacija primarne zdravstvene zaštite.



Slika 1.:Maligne cilindrične stanice Papa X 200



Slika 2.: CIN II + HPV  
Papa x 400



Slika 3.: CIS , Papa x 400

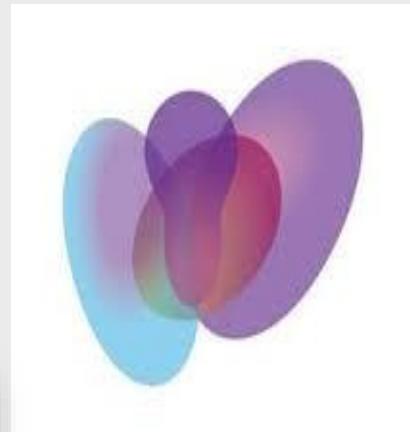
**Rezultati:** Od ukupnog broja citoleških VCE razmaza koje su citotehnolozи pregledali zabilježeno je najviše urednih nalaza 77,5% (2470/3188). Ukupna podudarnost među nalazima citotehnologa i liječnika je bila 92,2%.

Među abnormalnim nalazima, slaganje u dijagnozama je bilo u potpunosti kod dijagnoza karcinoma: CIS-a (4/4) i adenokarcinoma (1/1), dok je u ostalim dijagnozama podudarnost padala prema kategorijama slabijih promjena. Tako da je najmanja podudarnost citoleških VCE razmaza (25%) bila u kategoriji atipične metaplazije 59,5% (25/42).

Neslaganje je bilo izraženije kod promjena cilindričnog epitela, osobito u kategoriji AGC – vjerojatno intraepitelna lezija, ali nije bilo velikog uzorka u toj kategoriji.

Od sveukupnog broja pregledanih nalaza 0,19 % (6/3188) nije zadovoljavalo za analizu te ih je bilo potrebno ponoviti.

KB Merkur, Zagreb



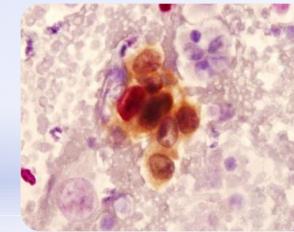
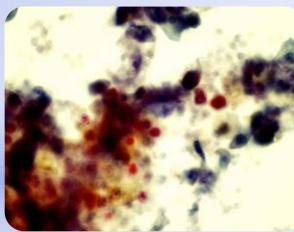
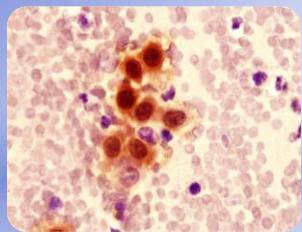
**Zaključak:** Najveća razlika u nalazima bila je u kategorijama ASCUS-a i AGC-a, u prvom redu zbog nedostataka jasnih citoleških kriterija u razlikovanju cilindričnih abnormalnosti, zatim zbog subjektivnosti procjene ali iz zbog poteškoća u razlikovanju reaktivnih od onkoloških promjena.

Suzana Katalenić Simon, Ines Krivak Bolanča, Karmela Šentija

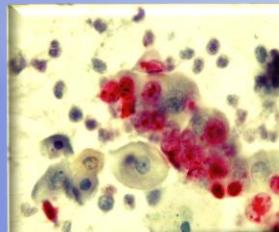
KB Merkur, Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Odjel za ginekološku citologiju, Zajčeva 19, Zagreb

CILJ RADA : je prikazati dijagnostički značaj rezultata dualnog bojenja u slučajevima koje su dovele do korekcije prvotne citološke dijagnoze zbog teškoća u morfološkom razlikovanju obilježja procesa.

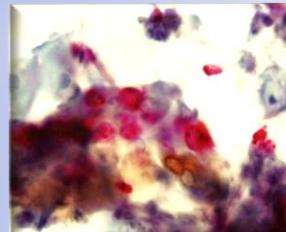
Prikazan je rezultat dualnog bojenja CINecPLUS setom ( Roche laboratories, Heidelberg, Germany) na 103 uzoraka koje su dovele do postavljanja točne dijagnoze uz izdvajanje onih slučajeva kod kojih se uporaba dualnog bojenja koristila u korekciji prvotne citološke dijagnoze.



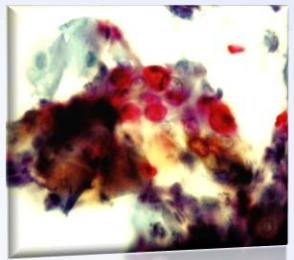
SI-1.-3. CINtecPLUS+ kod HSIL



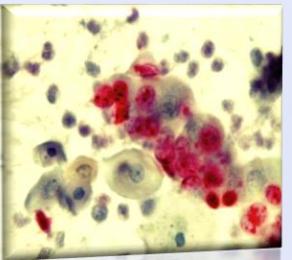
SI-4 – 5. CINtecPLUS –  
reaktivne cil. stanice vs AGC



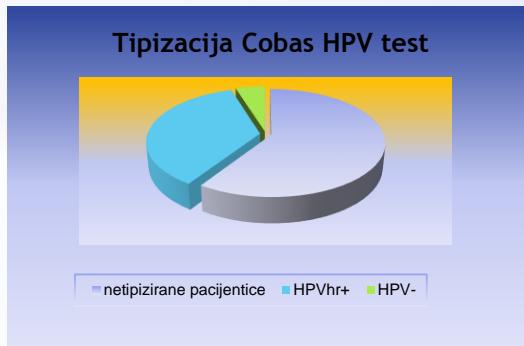
SI.6. Reaktivni endocervikalni cili.epitel



SI.7- 8. HSIL vs atipičan reparatori epitel



SI.9. CINtec Plus kod HSIL vs histiociti



ZAKLJUČAK: Uporaba imunocitokemijskog bojenja korisna nam je kako u postavljanju ispravne citološke dijagnoze, tako i u diferencijalnoj dijagnostici slučajeva koji se teže morfološki razlučuju. Time nam dualno bojenje pomaže u korekciji citološke dijagnoze i u usmjeravanju dalnjih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

CITO.DG.	CINtec +	CINtec -	HPV+	HPV-
uredan	2	1	1	2
ASCUS	12	5	8	3
LSIL	35	13	21	15
HSIL	29	19	10	15
GIL	6	3	3	-
Nakon punch/Letz	12	3	9	2
Dif.dg.histio citi	5	2	3	-
Postradioth.	2	-	2	-
UKUPNO	103	45	57	37

Tbl.1.Korelacija rezultata dualnog bojenja i citoloških nalaza

# in the prediction of HSIL+ outcome of women with abnormal cervical cytology

Danijela Vrdoljak-Mozetič, Damjana Verša Ostojić, Snježana Štemberger-Papić, Roberta Rubeša-Mihaljević, Morana Dinter, Alemka Brnčić-Fischer, Maja Krašević

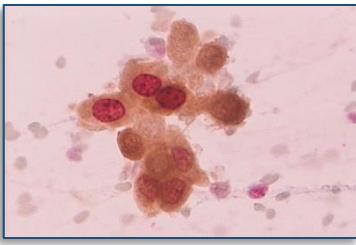
Clinical Hospital Centre Rijeka, School of Medicine University of Rijeka, Croatia

## Introduction

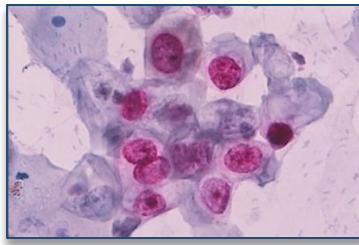
Cytological abnormalities found in Pap test are frequent findings with uncertain clinical outcome. To distinguish patients with cytological changes that require treatment from spontaneously resolving disease additional analyses could be performed. We evaluated the association of p16/Ki-67 dual stain, HPV 16 genotype and cytomorphology in the prediction of the clinical outcome.

## Methods

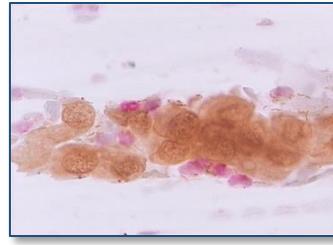
Samples were collected from 276 women referred to colposcopy initially diagnosed as ASCUS, LSIL and HSIL-favour CIN2 cytology, all high risk HPV DNA positive. A reprocessed cytology slides were stained using the p16/Ki-67 dual stain cytology kit (CINtecPLUS, Roche, Switzerland) and HPV genotyping assays were performed (InnoLipa, Innogenetics, Belgium). Follow-up period was 6 to 72 months. Patients with at least two consecutive negative Pap smears, ASCUS or LSIL on follow up cytology and negative and CIN1 histology were recorded as negative clinical outcome. Positive clinical outcome was considered a histologically proven diagnosis of HSIL or higher. We analysed p16/Ki-67 dual stain (Picture 1), separate staining of p16 and Ki-67 (Picture 2 and 3), presence od HPV 16 genotype, initial cytology diagnosis and morphological features such as koilocytosis, macrocytosis, parakeratosis, immature metaplasia, atypical immature metaplasia and morphological type (mature, metaplastic and immature). Logistic regression model was used to evaluate analysed variables.



Picture 1. p16/Ki-67 positive staining. P16 positive brown cytoplasmic and nuclear signal, Ki-67 positive red nuclear signal



Picture 2. p16/Ki-67 negative staining. P16 negative, Ki-67 positive red nuclear signal



Picture 3. p16/Ki-67 negative staining. P16 positive brown cytoplasmic and nuclear signal, Ki-67 negative

## Results

The strongest predictor was p16/Ki-67 dual stain. When found positive it showed almost six time higher probability of HSIL+ outcome ( $OR=5.71$ ,  $95\%CI=2.54-12.82$ ,  $P<<0.001$ ). HPV 16 genotype presence was connected with almost three time ( $OR=2.86$ ,  $95\%CI=1.38-5.93$ ,  $P=0.005$ ) and initial cytology diagnosis for two time ( $OR=1.95$ ,  $95\%CI=1.31-2.90$ ,  $P<0.001$ ) higher probability for HSIL+ outcome. Finding of macrocytosis and immature metaplasia were better predictors of negative clinical outcome. Table 1.

Table 1. Predictors of the CIN2+ outcome in the women with abnormal cervical cytology, logistic regression

	t	p	OR	-95%CI	+95%CI
predictors					
p16/Ki-67	1,74	<<0,001	5,71	2,54	12,82
Initial cytology	0,67	0,001	1,95	1,31	2,90
HPV 16	1,05	0,005	2,86	1,38	5,93
Macrocytosis	-0,57	0,031	0,57	0,34	0,95
Immature metaplasia	-0,58	0,037	0,56	0,32	0,97
Atypical immature metaplasia	0,51	0,076	1,67	0,95	2,93
Ki-67 – separate staining	0,31	0,136	1,36	0,91	2,04
Morphological type	0,34	0,174	1,40	0,86	2,27
P16 – separate staining	0,17	0,375	1,19	0,81	1,74
Parakeratosis	-0,19	0,438	0,83	0,51	1,34
Koilocytosis	-0,11	0,553	0,89	0,61	1,30

## Conclusion

p16/Ki-67 dual stain showed to be the strongest predictor of the clinical outcome for women initially diagnosed as ASCUS, LSIL and HSIL-favour CIN2 cytology compared to HPV 16 genotype presence and cytological diagnosis. p16/Ki-67 dual stain could be used in the management of patients with abnormal cytology prior to colposcopy referral.

## Uvod/Introduction

Smears with cytological diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) include cases with atypical squamous cells that exhibit some features suggestive of but not sufficient to call HSIL (Fig. 1). The purpose of our study was to assess whether p16/Ki-67 dual-stained cytology can provide high sensitivity for CIN2+ in screening while maintaining high specificity in smears with cytological diagnosis of ASC-H.

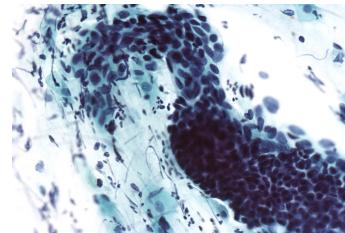


Fig. 1. ASC-H, Papanicolaou stain, x400.

## Metode/Methods

We evaluated the outcome of Pap smears diagnosed as ASC-H (Fig. 2), obtained from the women attending the organized cervical cancer screening program in 2012. The cytologic diagnoses were compared with biopsy results and/or cytologic follow-up for at least one year. The outcome was defined as clinically significant at the threshold of CIN2+. Retrospectively we performed p16/Ki-67 dual staining on all conventional Papanicolaou stained smears with ASC-H diagnosis in 2012.

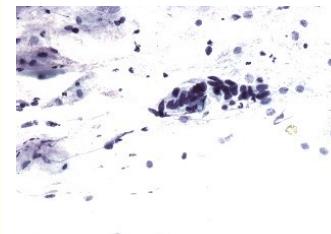


Fig. 2. ASC-H, Papanicolaou stain, x400.

## Rezultati/Results

Among 38,689 consecutive Pap smears 139 (0,36%) were interpreted as ASC-H during the study period. 22 patients had no follow-up data, leaving 117 cases in the study group. The rate of histologically proven high grade cervical lesions (CIN2 and CIN3) was 51% (60/117). CIN1 was diagnosed in 22 patients (19%) and normal histology or negative follow-up was found in 35 patients (30%). Additionally performed p16/Ki-67 dual staining was positive 55 out of 60 (92%) histologically proven high grade cervical lesions (Fig. 3, Fig. 4) and in 7 out of 22 (32%) with histological diagnosis of CIN1.



Fig. 3. Positive reaction in single cells, p16/Ki67 staining, x 400.



Fig. 4. Positive reaction in cell cluster, p16/Ki67 staining, x400.

## Zaključak/Conclusions

A substantial subset of patients with ASC-H interpretations is associated with an appreciable risk of clinically significant cervical neoplasia. Dual-stained test for presence of cervical epithelial cells coexpressing the p16/Ki-67 biomarkers may be an additional tool in cervical cancer screening with higher sensitivity and specificity.

## Uvod

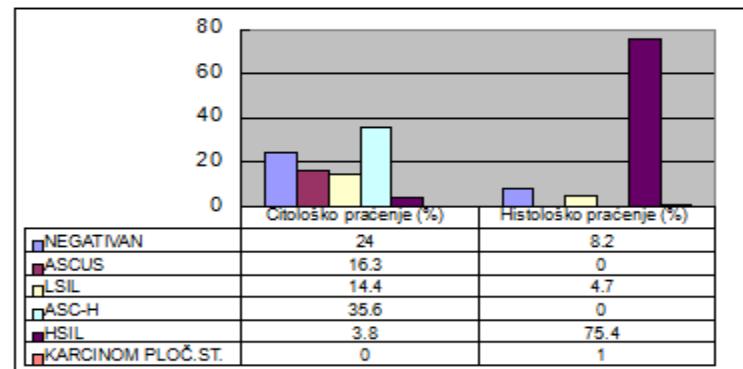
ASC-H se smatra ozbiljnom citološkom dijagnozom koja zahtijeva obradu. Da bi utvrdili značaj ASC-H dijagnoze obradili smo kontrolne citološke i histološke nalaze po postavljenoj dijagnozi te rezultate HR HPV DNA i p16/Ki67 imunocitokemijskog testiranja.

## Metode

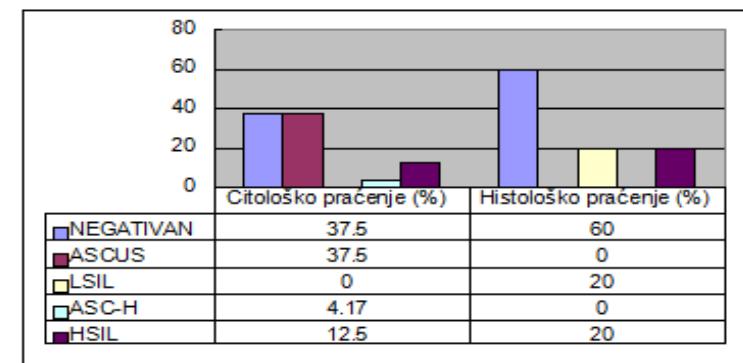
Obradili smo Papa testove kojima je u periodu od siječnja do lipnja 2013. godine postavljena ASC-H dijagnoza. U studiju smo uključili rezultate HR HPV DNA testiranja (HC2, Qiagen, Germany) i p16/Ki-67 imunocitokemijskog bojenja (CINtec PLUS, Roche, Switzerland). Praćeni su kontrolni citološki i histološki nalazi. Utvrdili smo 2 klinički značajna ishoda: negativan i HSIL+.

## Rezultati

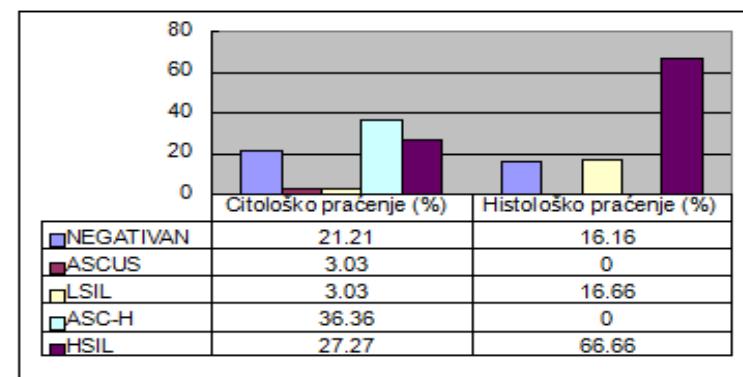
Od ukupno 167 ASC-H diagnostisanih PAPA testova 126 je analizirano HR HPV DNA testom i 80.16% je imalo pozitivan rezultat. p16/Ki67 test rađen je kod 37 uzoraka, od čega je 89.19% bilo pozitivno. U 55% slučajeva bili su poznati histološki rezultati. Od toga, u 69% slučajeva histološka dijagnoza je bila HSIL+ uključujući i jedan karcinom pločastog epitela. HSIL+ nalazi su zabilježeni u 77% od HR HPV pozitivnih slučajeva te u jednom od pet negativnih. U 66% uzoraka koji su bili p16/Ki67 pozitivni zabilježena je dijagnoza HSIL+, te nijedna dijagnoza HSIL+ kod p16/Ki-67 negativnih uzoraka.



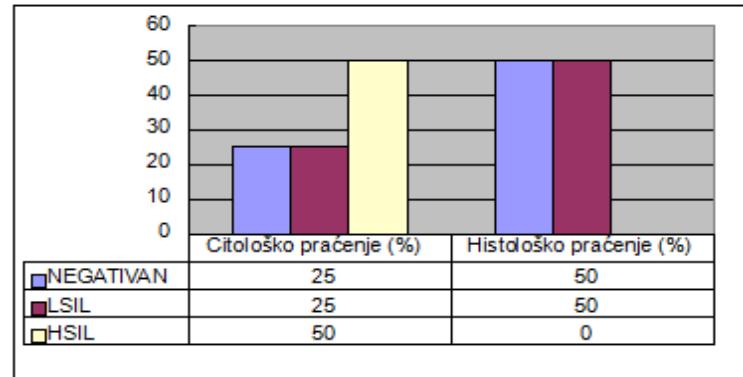
Graf 1. Citološko i histološko praćenje HR HPV pozitivnih slučajeva



Graf 2. Citološko i histološko praćenje HR HPV negativnih slučajeva



Graf 3. Citološko i histološko praćenje p16/Ki67 pozitivnih slučajeva



Graf 4. Citološko i histološko praćenje p16/Ki67 negativnih slučajeva

## Zaključak

Kod više od dvije trećine slučajeva citološke ASC-H dijagnoze, uz pozitivan HR HPV DNA test, diagnostisan je HSIL+. Negativan rezultat p16/Ki67 imunocitokemijskog bojenja kod ASC-H citologije pokazao se kao vrijedan negativni prediktivni faktor za dijagnozu HSIL+ lezije.

## Uvod/Introduction

The objective of our analysis was to find out the number of Pap smears with atypical endometrial cells in our laboratory and analyse them (age of a women, cytologic diagnosis, reason for obtaining and histologic follow up) in the period from January 2008 to December 2015.

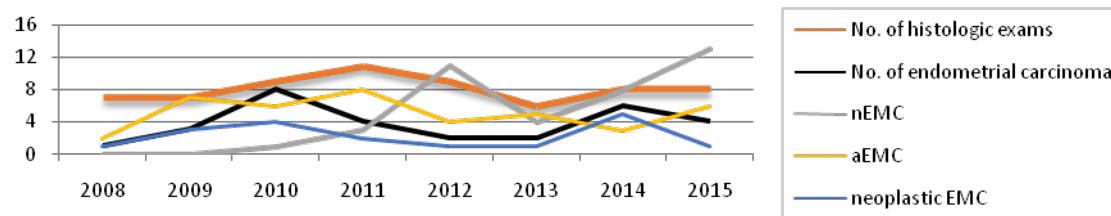


Fig. 1. Distribution of patients according to cytologic diagnosis.

## Metode/Methods

The computerized database of our laboratory was searched for Pap smears with normal »out-of-phase« EMC in women aged 40 years or older (nEMC), atypical EMC (aEMC) regardless of age and smears with neoplastic EMC (Fig.2 and Fig.3).

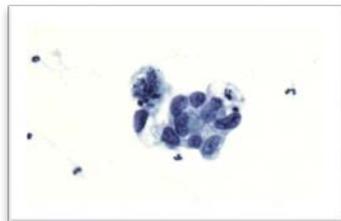


Fig. 2. Atypical EMC, favour neoplastic.  
Papanicolaou stain, x400

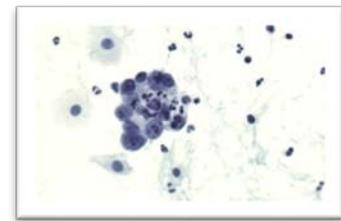


Fig. 3. Endometrial adenocarcinoma.  
Papanicolaou stain, x400.

## Rezultati/Results

124 (0,04%) out of 321,292 smears were included. The cytologic diagnosis were: aEMC (41/124), nEMC (40/124) and neoplastic EMC (18/124) (Fig.1). 66% of Pap smears were obtained from the women attending regular gynecological exam in the organized cervical screening program, 26% of them had Pap smear obtained after treatment and 8% of them had other reasons. Most of the patients (76/124) were in the age group from 51 to 70 years (Fig.4). Histologic examination was performed in 65 patients. All patients without histologic examination (59) had a negative cytologic follow up. Endometrial carcinoma was diagnosed in 4 (10%), 9 (23%), 13 (92%) and 4 (100%) of cases with cytologic diagnosis of normal EMC, atypical EMC, atypical EMC, favor neoplastic and endometrial carcinoma, respectively (Fig.1). 17 (57%) out of 30 endometrial adenocarcinoma cases were asymptomatic at the time of cytologic examination.

## Zaključak/Conclusions

Endometrial cells, especially atypical are not a frequent finding in Pap smears, however, they are associated with greater risk of clinically significant endometrial disease and these patients should be followed closely.

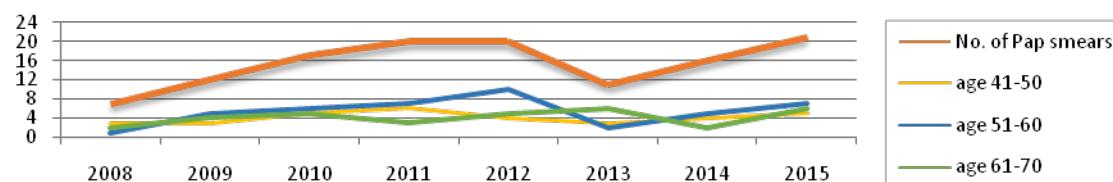


Fig. 4. Distribution of patients according to age.

# KADA POSUMNJATI NA KARCINOM ENDOMETRIJA – PRIKAZ SLUČAJA

**Karmela Šentija<sup>1</sup>, Ines Krivak Bolanča<sup>1</sup>, Suzana Katalenić Simon<sup>1</sup>, Anita Škrtić<sup>2,3</sup>**

Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Odjel za ginekološku citologiju<sup>1</sup>, Zavod za patologiju i citologiju<sup>2</sup>, KB Merkur, Zajčeva 19, Zagreb<sup>1,2</sup>, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, Zagreb<sup>3</sup>,

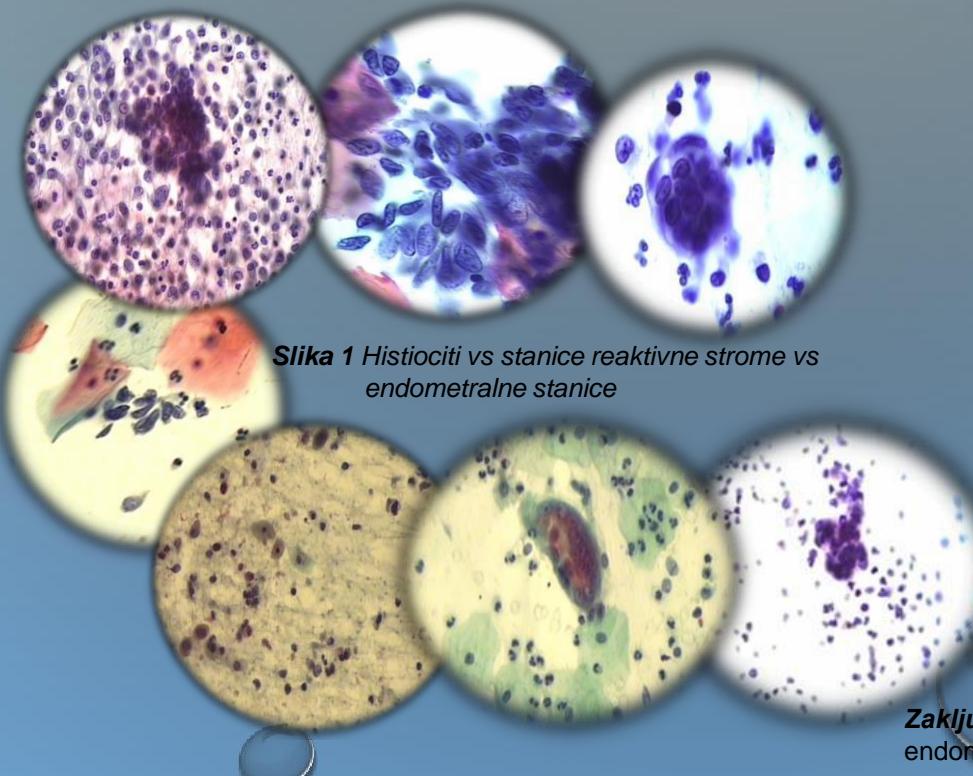
**Cilj rada:** prikazati dijagnostički značaj nalaza histiocitarnih stanica kod simptomatske bolesnice bez jasnih morfoloških znakova maligniteta u VCE razmazu.

**Materijal i metode:** bolesnica u postmenopauzi dolazi na kliniku radi oskudnog vaginalnog krvarenja.

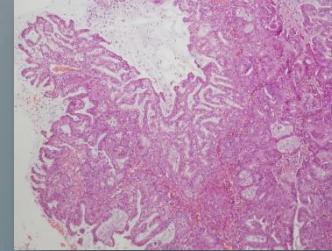
Kliničkim pregledom nalazi se vodenasti iscjedak u rodnici, polip veličine hrastove rije, UZV pokazuje zadebljan endometrij 14 mm, endometralni polip veličine 30x15mm. Prilikom dolaska uzima se VCE razmaz.

**Rezultati:** Materijal je oskudan pločastim stanicama, nalazi se nešto stanica sa prisutnom vrlo dobrom estrogenom stimulacijom i izrazitom piknozom jezgara. Na vodenastoj podlozi nalazi se obilje up stanica te dosta pojedinačnih i manjih nakupina mono i multinuklearnih histiocitarnih stanica ovalnih, okruglastih ili bubrežastih jezgara, obilnije svijetle, vakuolizirane i pjenušave citoplazme.

Morfološki se ne mogu isključiti i reaktivno promijenjene stanice strome. U dobivenom uzorku endometralne stanice nisu nađene, ali se ne mogu sa sigurnošću isključiti. Iako je uzorak ocijenjen kao negativan na intraepitelnu leziju, preporuča se daljnja obrada, frakcionirana kiretaža i PHD. Slijedi ablacija polipa, ekskohleacija i kiretaža. PHD nalaz utvrđuje karcinom endometrija.



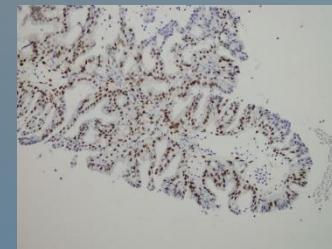
Slika 1 Histiociti vs stanice reaktivne strome vs endometralne stanice



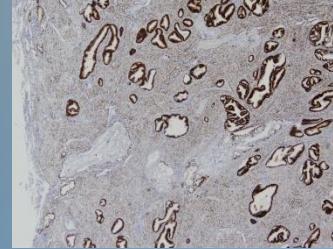
Slika 2. Ca endometrii  
HE x 100



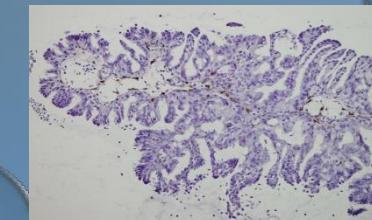
Slika 3. Ca endometrii  
VIM X 200



Slika 4. Ca endometrii  
estrogen x 200



Slika 5. Ca endometrii  
progesteron x 20



Slika 6. Ca endometrii P16 x 200

**Zaključak:** Iako se po Bethesda nalaz histiocitarnih i stromalnih stanica ne navodi kao endometralne stanice jer ne nose rizik za patologiju endometrija, njovo prisustvo u VCE razmazu uz prisutnu estrogenu stimulaciju mogu biti prediktori malignog procesa endometrija te je potrebno indicirati daljnju dijagnostičku obradu.

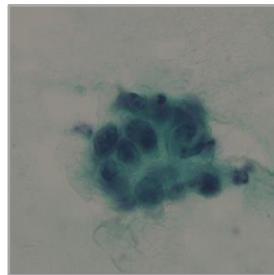
# Primjena direktne endometralne *brush* citologije u detekciji premalignih i malignih lezija endometrija

**Đaković I, Miličić V, Zelić T, Prvulović I, Mardešić I, Martinek V, Dubravac I**

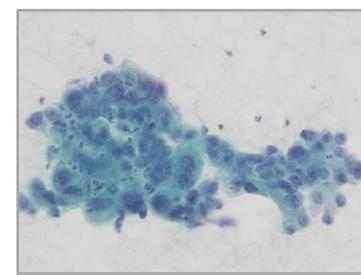
Medicinski fakultet, Sveučilište u Osijeku, Osijek, Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

## Uvod

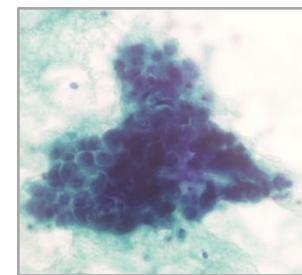
Jednostavnost, prihvatljiva cijena u odnosu na *curretage* i mogućnost dobivanja reprezentativnog uzorka endometrija bez kontaminacije materijalom iz endocerviksa prednosti su koje uz pravilnu uporabu karakteriziraju *uterobrush* citološku tehniku. Na tragu tih prednosti, ali uzimajući u obzir i ograničenja citomorfologije, cilj ovog istraživanja je procijeniti dijagnostičku vrijednost direktne endometralne *brush* citologije u detekciji premalignih i malignih lezija endometrija.



Slika 1. Adenokarcinom endometrija;  
Uterobrush, x400



Slika 2. Adenokarcinom endometrija;  
Uterobrush, x400



Slika 3. Adenokarcinom endometrija;  
Uterobrush, x400

## Materijal i metode

Retrospektivnom su studijom obuhvaćene ispitanice u kojih je na Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijek u razdoblju od 2002. do kraja 2015. godine učinjen citološki pregled endometralnog *brush* razmaza, uz uvjet da su u vremenskom intervalu od najduže 6 mjeseci nakon citološke dijagnoze imale i patohistološku verifikaciju. Studijom su obuhvaćene i ispitanice s urednim citološkim nalazom koje nisu imale patohistološku verifikaciju citološkog nalaza, a praćene su najmanje 3 godine klinički i ultrazvučno. Isključni kriteriji bili su neadekvatni nalazi. Citološke dijagnoze su podijeljene u četiri kategorije: benigno, hiperplazija, hiperplazija s atipijama te suspektna/maligna lezija.

Histološki nalazi učinjeni su na Zavodu za patološku anatomiju i sudsku medicinu KBC Osijek. Patohistološka je dijagnoza postavljena na kiretmanu ili resekcionskom materijalu. Težina promjene određena je u skladu s trenutno važećom WHO klasifikacijom.

## Rezultati

Osjetljivost endometralne *brush* citologije za maligne lezije iznosi 70,8%, a izuzetno je niska za hiperplazije s atipijama (42,8%). Specifičnost je visoka za benigne (94,0%) i maligne lezije (99,2%), a najniža za hiperplazije (76,5%). Pozitivna prediktivna vrijednost, kao najbolji pokazatelj dijagnostičke vrijednosti diferencijalne citologije, iznosi za benigne nalaze 98,3%, hiperplazije 17,1%, hiperplazije s atipijama 8,6% te za maligne lezije 89,5%.

## Zaključak

Endometralna *brush* citologija pouzdana je dijagnostička metoda za diferenciranje benignih od malignih lezija endometrija, a njezina primjena može umanjiti potrebu za drugim invazivnijim i skupljim dijagnostičkim zahvatima.

# Usporedba Ksilola i Tissue – Clear otopine u postupku Papanicolaou bojanja

## Comparing Xylol to Tissue-Clear Solution with the standard Papanicolaou stain

Orhideja Deduš, Kornelija Knez, Leila Perković, Dunja Ivanović, Nives Ljubić, Mirna Sučić

Zavod za patologiju i citologiju, KB "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

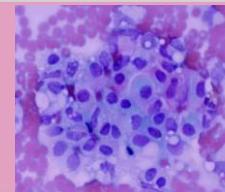
### Uvod / Introduction

Tissue-Clear otopina je mješavina ugljikovodika i zamjena je za ksilen u histologiji u postupku deparafinizacije i bojanja. Tissue-Clear manje isparava nego ksilol, pa kada se koristi, miris radnog okoliša u laboratoriju je ugodniji i rizik za zdravlje je manji.

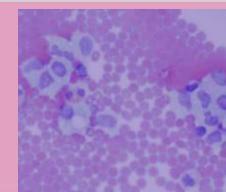
Cilj ovog rada je usporedba kvalitete citoloških preparata sedimenta aspirata obojenih po standardnoj Papanicolaou metodi na dva načina: kada se koristi ksilol ili Tissue-Clear otopina.

### Metode / Methods

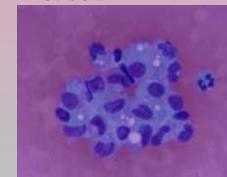
Analizirali su se izljevi 29 bolesnika nakon standardnog Papanicolaou bojenja na dva načina, kada se korist ksilol i kada se koristi Tissue-Clear otopina (zadnja točka bojanja ksilen: 2 x 30", a Tissue-Clear 2 x 50"). Kvaliteta preparata ocjenjena je brojevima od 1 do 3 (1 – slaba kvaliteta; 2-srednja kvaliteta i 3- vrlo dobra kvaliteta preparata bez zamućenosti citološkog uzorka pa se stanice mikroskopski mogu dobro analizirati).



Slika 1 / Figure 1  
Papanicolaou bojenje, x40  
ksilol-ocjena 3, mezotel  
histiociti



Slika 2 / Figure 2  
Papanicolaou bojenje, x40  
ksilol-ocjena 2, mezotel  
histiociti



Slika 3 / Figure 3  
Papanicolaou bojenje, x40  
tissue-clear ocjena 3  
mezotel, histiociti



Slika 4 / Figure 4  
Papanicolaou bojenje, x40  
tissue-clear ocjena 2  
mezotel, histiociti

### Rezultati / Results

Sedimenti 29 izljeva obojeni su na dva načina. Analizu Papanicolaou metodom provodilo je 6 promatrača. Prosječna ocjena svih promatrača za kvalitetu preparata s ksilolom bila je 3 te 2 za kvalitetu preparata s Tissue-Clear otopinom, a razlika u ocjenjivanju bila je statistički značajna ( $p<0,01$ ). Svaki od 6 promatrača dao je prosječnu ocjenu 3 za kvalitetu preparata obrađenih s ksilolom.

Dok su tri ispitivača dala ocjenu 2, a tri ispitivača ocjenu 3 za kvalitetu preparata obrađenih s otopinom Tissue-Clear.

Preparati N=29	OCJENA kvalitete Papanicolaou bojenja						
	Isp-svi N=174	Isp-1 N=29	Isp-2 N=29	Isp-3 N=29	Isp-4 N=29	Isp-5 N=29	Isp-6 N=29
Ksilol medijan (raspon)	3 (1-3)*	3 (2-3)*	3 (1-3)*	3 (2-3)*	3 (2-3)*	3 (2-3)*	3 (2-3)*
Tissue-clear medijan (raspon)	2 (1-3)*	2 (1-3)*	2 (1-3)*	3 (2-3)*	3 (2-3)*	3 (2-3)*	2 (2-3)*
Ksilol ocjena 3	149**	21**	17**	28**	28**	28**	28**
Tissue-clear ocjena 3	84**	12**	3**	17**	20**	18**	14**

Isp-ispitivači; statistički značajna razlika između ocjene kvalitete preparata s ksilolom i tissue-clearom: \* $p<0,01$ (Mann Whitney); \*\* $p<0,01$  i  $p<0,05$ (Hi-kvadrat test)

### Zaključak / Conclusions

Prema ocjeni 6 ispitivača, prosječna ocjena kvalitete preparata s ksilolom bila je bolja. Međutim, kako je mikrookoliš laboratorija zdraviji i ugodniji kada se koristi Tissue-Clear, bilo bi vrijedno pokušati modificirati postupke Papanicolaou bojenja s otopinom Tissue-Clear kako bi se mikroskopskom analizom preparati poboljšali i postali jednako kvalitetni kao preparati obrađeni s ksilolom.

## Role of cytomorphology alone in subtyping of lung carcinoma in paired cytology/biopsy bronchoscopic samples

<sup>1</sup>Smojver-Ježek S, <sup>1</sup>Vrabec Branica B, <sup>1</sup>Juroš Z, <sup>2</sup>Roglić M, <sup>2</sup>Jakopović M, <sup>3</sup>Pleština S, <sup>2</sup>Kukulj S, <sup>4</sup>Alerić I, <sup>2</sup>Čučević B, <sup>1</sup>Seiwerth S, <sup>2</sup>Samaržija M.

<sup>1</sup>Department of Pathology and Cytology, <sup>2</sup>Department for Respiratory Diseases Jordanovac, University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, <sup>3</sup>Department for Respiratory Diseases Jordanovac, University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Rijeka, <sup>4</sup>Department for Respiratory Diseases Jordanovac, University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Osijek.

**Objective:** New lung carcinoma classification IASLC/ATS/ERS 2011. proposed parallel reviewing of paired cytology and biopsy specimens, to improve diagnostic accuracy.

Aim of the study is to establish value of cytomorphologic criteria alone in correct diagnosis and subtyping of lung carcinomas in paired cytology/biopsy bronchoscopic samples in our institution.

**Materials and methods:** Medical records and original cytological and histopathological reports of 892 patients with paired bronchoscopic samples from January to December 2015. have been reviewed. Cytological imprints of bronchoscopic biopsy have been routinely used in our institution. In the study were included 345 patients with cytomorphological diagnosis of carcinoma without use of ICC and histological diagnosis of carcinoma with/without use of IHC in paired samples.

**Results:** Among 345 paired samples cytomorphology/histology overall agreement was **89,38%** for major carcinoma subtypes. Agreement in cytology squamous subtype was **93,83%**; in 2 cases biopsy was adenocarcinoma (Tbl. a). Agreement in cytology adenocarcinoma subtype was **81,32%**; in 10 cases biopsy was squamous subtype with positive p63, p40, no matter of CK7 result (Tbl. b). Agreement in cytology small cell subtype was **91,67%**; in 3 cases other component was featured in biopsy (Tbl. c). Agreement in cytology mixed neuroendocrine subtype was 85,71% for small cell component; but in only 2 cases mixed component was obvious in both, cytology and biopsy (Tbl. d) . In cytology group of squamous carcinoma, IHC has been performed in 54,32% of paired histology for correct subtyping; in cytology group of adenocarcinoma, IHC has been performed in 78,02%; in group of small cell cytology IHC has been performed in 97,22%. In **22,32%** (77) samples cytological diagnosis was NSCLC NOS and in **1,45%** (5) only carcinoma. In 10,99% of cytology group of adenocarcinoma, histopathological diagnosis was squamous carcinoma after IHC use. After histology with IHC in cytology groups of NSCLC-NOS and carcinoma, in **5,80%** (20/345) further histological subtyping was not possible despite IHC (Tbl. e).

**Conclusions:** Cytomorphological lung carcinomas subtyping in our clinical unit is in correlation with literature data. Cytomorphology alone is still crucial for subtyping of lung carcinomas.

T  
A  
B  
L  
E

345 paired positive bronchoscopic samples	Cytology without ICC	PHD with/without IHC
Squamous lung carcinoma	81	76 (93,83%) IHC 44 (54,32%) a) 2 adenocarcinoma
Lung adenocarcinoma	91	74 (81,32%) IHC 71 (78,02%) b) Squamous 10/91 (10,99%)
Small cell lung carcinoma (SCLC)	36	33 (91,67%) IHC 35 (97,22%) c) 3 NE NSCLC and mixed
Mixed neuroendocrine lung carcinoma (with SCLC component)	14	2 (14,19%) d) 12 SCLC only IHC 12 (85,71%)
NSCLC-NOS and carcinoma	82 (77 and 5)	e) 20 (24,39%) IHC 65 (79,27%)
Other	41	

### References:

1. Righi L et al. Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. Cancer 2011 Aug 1;117(15):3416-23.
2. Rekhtman N et al. Suitability of Thoracic Cytology for New Therapeutic Paradigms in Non-small Cell Lung Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:668-684.
3. Travis WD et al. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology. Thorac Oncol. 2011;6:451-458.



# TKI-s in second line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive NSCLC

Pleština S<sup>1</sup>, Smojver-Ježek S<sup>2</sup>, Brčić L<sup>3</sup>, Seiwerth S<sup>4</sup>, Jakopović M<sup>5</sup>, Samaržija M<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department for Respiratory Diseases Jordanovac, UHC Zagreb, School of Medicine, University of Rijeka, Croatia

<sup>2</sup> Department of Pathology and Cytology, Division of Pulmonary Cytology, UHC Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Croatia

<sup>3</sup> Institute of Pathology, Medical University of Graz, Austria

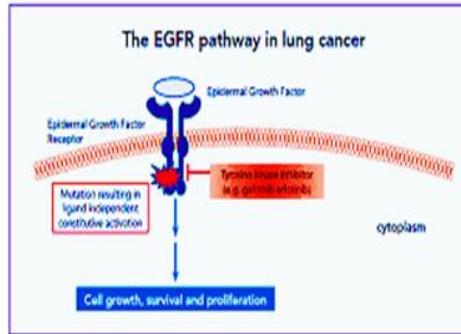
<sup>4</sup> Department of Pathology and Cytology, UHC Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Croatia

<sup>5</sup> Department for Respiratory Diseases Jordanovac, UHC Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Croatia



## Objective

According to the Croatian Health Insurance guidelines EGFR-TKI therapy is indicated in the second line treatment in patients with advanced EGFR+ NSCLC. Various cytological samples are suitable for EGFR mutation analysis. Multiple trials have demonstrated improvement in RR, QoL and mPFS with first-line EGFR-TKI therapy compared with standard platinum-doublet chemotherapy. In this population of patients one in five never receive EGFR-TKI despite planning of giving TKI therapy later in the course of treatment.



## Material and methods

A retrospective analysis was done on 89 patients with advanced EGFR+ NSCLC in Department for Respiratory Diseases Jordanovac, UHC Zagreb between July 2012 and October 2015. Mutations were detected (RT-PCR, Cobas) mostly in MGG stained, uncovered cytological smears (aspirates, bronchial brushes, pleural effusions, FNAs) during reflex testing.

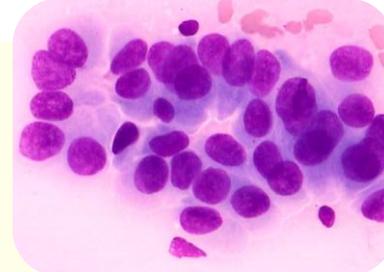


Figure 1.  
Adenocarcinoma cells cytology in bronchial brush,  
MGG staining, 400x.

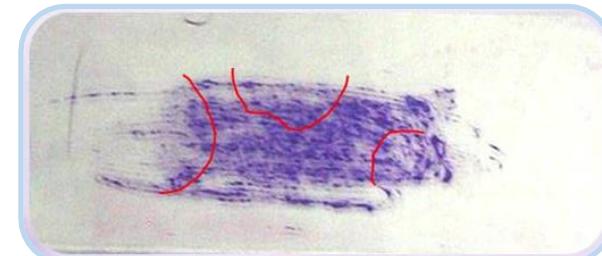
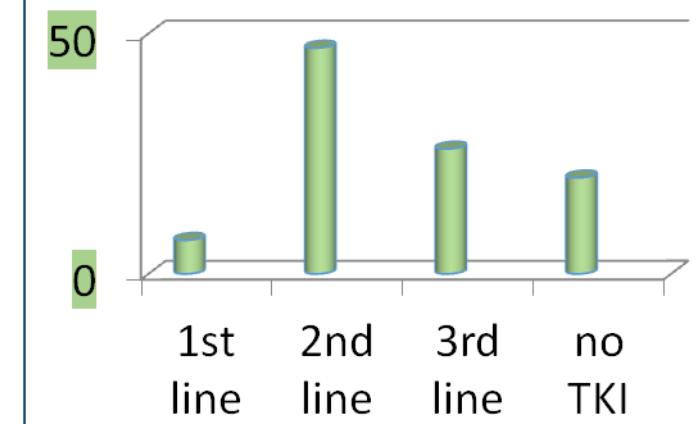


Figure 2.  
Cytological slide of MGG stained bronchial brush.  
Red marked areas with sufficient number  
of adenocarcinoma cells for molecular  
analysis (> 30%, > 200 cells).

## Results

From a total of 89 EGFR+ NSCLC patients 7% received TKI in first line treatment, 47% patients in the second line, and 26% were treated with erlotinib in the third line. The remaining 18 patients (20%) have never received any TKI in any line during oncology treatment.



## Conclusions

Despite of known mutation status 20% patients with advanced EGFR+ NSCLC in our department never received TKI in oncological treatment. which is consistent with the results of leading clinical trials.

## References

- Sebastian M1, Schmittel A, Reck M., First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. Eur Respir Rev. 2014 Mar 1;23(131):92-105, Stinchcombe TE1, Socinski MA., Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. J Thorac Oncol. 2009 Feb;4(2):243-50, Leigh NB., Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. Curr Oncol. 2012 Jun;19(Suppl 1):S52-8.

# 16. The value of transbronchial needle aspiration cytology in the diagnosis of sarcoidosis

<sup>1</sup>Željka Tatomirović, <sup>1</sup>Vesna Škuletić, <sup>1</sup>Dragana Peković, <sup>1</sup>Saša Ristić, <sup>2</sup>Vukoica Karličić

<sup>1</sup>Institute for Pathology and Forensic Medicine, <sup>2</sup>Clinic of Pulmonary Disease, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia



## Introduction

Sarcoidosis is multisystemic inflammatory disease of unknown etiology and pathomechanism. It is characterized by noncaseating granulomas which may be found in virtually all organs, but the lungs and intrathoracic lymph nodes are the most commonly involved.

The aim of this study is to assess the contribution of conventional transbronchial needle aspiration (TBNA) cytology in the diagnosis of sarcoidosis presenting as mediastinal/hilar lymphadenopathy.

## Methods

In this retrospective study, 58 patients with suspicion of stage I and II sarcoidosis underwent first flexible, and then, a rigid bronchoscopy, during which TBNA mediastinal or hilar lymph node with 19G needle was done. In 49 patients TBNA subcarinal (number 7) and in 9 patients TBNA hilar lymph nodes (number 10) was done.

Material from the needle was expelled on glass slide and prepared for the cytological and pathohistological examination. The samples for cytological analysis were air-dried and stained with May Grünwald Giemsa, and for pathohistological analysis the samples processed by standard protocol and stained with HE and Ziehl-Nilseen.

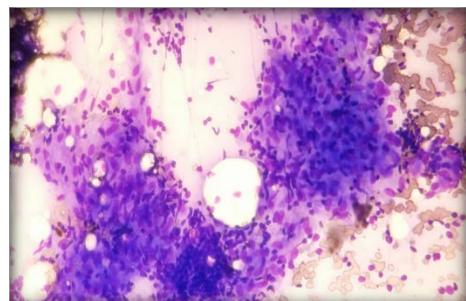


Figure 1. Clusters of the epithelioid cells.

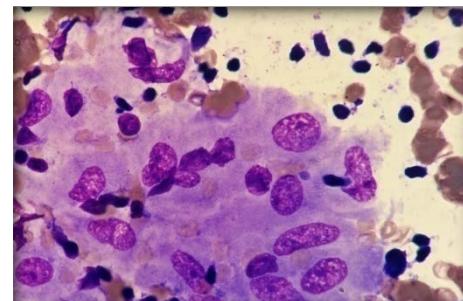


Figure 2. Epithelioid cells.

## Results

Out of 58 patients submitted to TBNA of mediastinal or hilar lymph nodes, adequate material for cytological diagnostics was obtained in 53 (91.37%). Out of 53 adequate cytological samples, in 38 (71.69%) noncaseous granulomatous inflammation (NGI) was found, while in corresponding pathohistological samples, NGI was found in 48 (90.56%), which was significantly higher ( $p < 0.05$ ). In cytological smears, out of the cell types typical for granulomatous inflammation, in 26 (63.15%) patients the clusters of the epithelioid cells were found (Figure 1), in 8 (21.05%) there were the both, clusters of the epithelioid cells and giant multinuclear histiocytes (Figure 2 and 3), and in 6 (15.76%), only single scattered epithelioid cells or small clusters of several epithelioid cells were found (Figure 4 and 5). Sensitivity of TBNA cytology in our group of patients with sarcoidosis was 76%, specificity 100% and accuracy 77.34%.

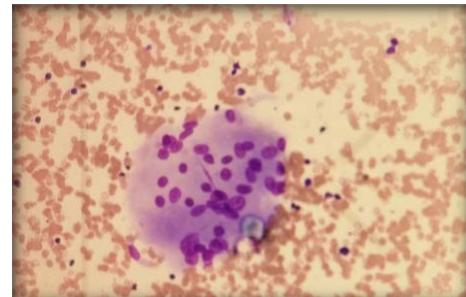


Figure 3. Giant multinuclear cell.

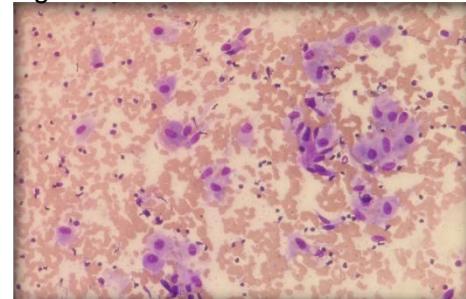


Figure 4. Scattered epithelioid cells.

## Conclusions

TBNA is efficient and secure procedure in the diagnosis of sarcoidosis, minimally invasive and with a little risk from complications. Using 19G needle enables obtaining material for histological and cytological analyses as well which contribute the sensitivity of diagnostic of sarcoidosis.

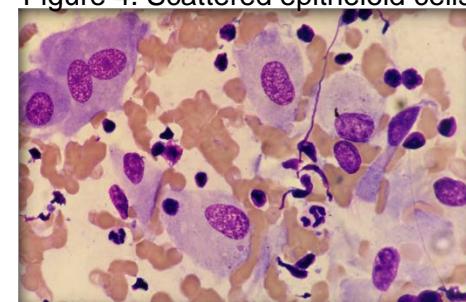


Figure 5. Scattered epithelioid cells.

<sup>1</sup>Željka Kušen, <sup>2</sup>Veljko Flego, <sup>1</sup>Christophe Štemberger, <sup>1</sup>Zvjezdana Risteska

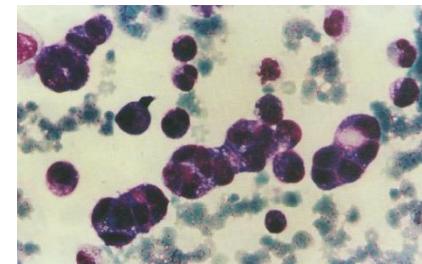
<sup>1</sup> Zavod za kliničku citologiju KBC Rijeka <sup>2</sup> Zavod za pulmologiju KBC Rijeka

## Uvod/Introduction

Pleuralni izlev je nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru, kao posljedica bolesti pleure, pluća ili drugih udaljenih organa. Cilj istraživanja provedenog za potrebe ovog rada bio je istražiti ulogu citologije u dijagnostici adenokarcinoma u pleuralnim izlevima.

## Metode/Methods

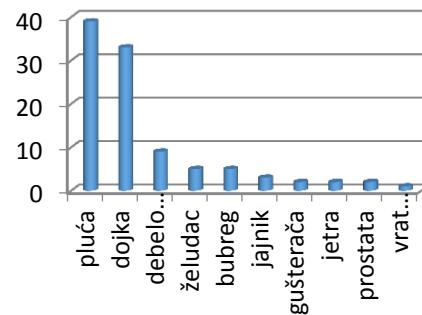
Istraživanje je provedeno na Zavodu za pulmologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka. Podatci su prikupljeni koristeći medicinsku dokumentaciju spomenutog zavoda, te Zavoda za kliničku citologiju KBC Rijeka, lokalitet Sušak. Obrađeni su podatci 577 pacijenata kojima je učinjena pleuralna punkcija tijekom 2012. i 2013. godine. Tekući uzorci pleuralnih izleva naneseni su na obilježeno predmetno staklo, te su centrifugirani u citocentrifugi 3 minute na 800 okretaja u minuti. Suhi preparati su obojani po May-Grünwald-Giemsa, te analizirani pod svjetlosnim mikroskopom.



Slika 1 – metastaza karcinoma dojke, bojanje MGG, povećanje 400x

## Rezultati/Results

### % adenokarcinma



Prikupljeni podatci stavljeni su u proračunsku tablicu i statistički analizirani. Rezultati su pokazali da se najviše ispitanika našlo u dobnoj skupini između 71. i 80. god života, od kojih je 59% muškaraca i 41% žena. Maligne stanice adenokarcinoma u izlevu su pronađene kod **18%** ispitanika, i to: adenokarcinoma pluća u 39%, dojke 33%, debelog crijeva 9%, želudca 5%, bubrega 5%, jajnika 3%, gušterice 2%, jetre 2%, prostate 2% i adenokarcinoma vrata maternice 1%. Suspektan nalaz bio je u 0,3% ispitanika, dok kod ostalih nisu nađane maligne stanice u sedimentima pleuralnog izleva. Maligne stanice ponađene su u 49% hemoragičnih izleva, 25% miješanog tipa, 22% limfocitnog tipa, 3% neutrofilnog tipa i 1% eozinofilnog tipa izleva.

## Zaključak/Conclusions

Uloga citologije u dijagnostici adenokarcinoma u pleuralnim izlevima od posebnog je značaja, jer je nalaz malignih stanica često prvi dijagnostički nalaz.



## Uvod/Introduction

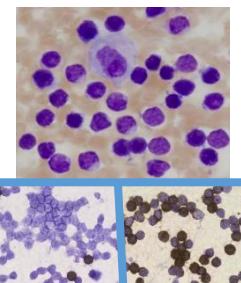
Limfocitoza s pretežno T limfocitima u pleuralnim izljevima (PI) se najčešće nalazi u bolesnika s kroničnom bolesti srca, plućnom embolijom, malignim bolestima i tuberkulozom. Brojni limfociti i limfatične nalaze se u izljevima i u bolesnika s limfomom ili kao prvi znak ili u kasnoj fazi bolesti. **Cilj rada** bio je usporediti imunoekspresiju CD2 i CD20 limfocitnih biljega u limfocitima i limfatičnim stanicama 13 bolesnika s izrazitom limfocitozom u izljevu i 4 bolesnika s non-Hodginovim limfomom (NHL) i limfomskim stanicama u izljevu.

## Metode/ Methods

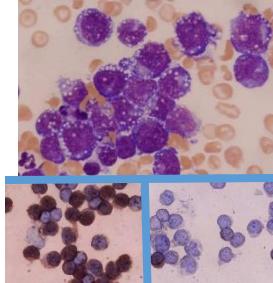
Analizirani su sedimenti izljeva nakon Pappenheim i imunocitokemijskog bojenja (primarno protutijelo za CD2 i CD20 i EnVision-peroksidaza sistem za detekciju)

## Rezultati/Results

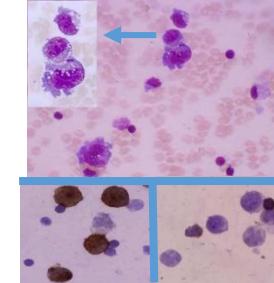
**U PI svih bolesnika s limfocitozom** (3 bolesnika s malignim epitelnim tumorom, 7 bolesnika s kroničnim bolestima i 3 bolesnika s bronhopneumonijom) nađeni su visoki postotci CD2<sup>+</sup> limfocita (medijan 65%; raspon 40-80%) i niski postotci CD20<sup>+</sup> limfocita (medijan 15%, raspon 5-20%) (**tablica 1, slika 1**).



Slika 1. gore- Pappenheim;  
dolje: CD20 lijevo, CD2 desno



Slika 2. gore- Pappenheim;  
dolje: CD20 lijevo, CD2 desno



Slika 3. gore- Pappenheim;  
dolje: CD20 lijevo, CD2 desno

## Rezultati/Results

TABLICA 1. Postotak CD2 i CD20 pozitivnih limfatičnih stanica u izljevima bolesnika

Biljeg	Pleuralni izljevi s limfocitozom medijan (raspon); (N=13)	Izljevi u bolesnika s NHL medijan (raspon); (N=4)
CD2	65 (40-80)	13 (5-37)
CD20	15 (5-20)	75 (50-90)

U jedne bolesnice s **limfocitozom u izljevu** i malignim epitelnim tumorom pluća uz brojne CD2<sup>+</sup> limfocite nađene su i pojedine maligne epitelne Ber-EP4 pozitivne stanice.

U izljevima 4 bolesnika (2 pleuralna i 2 abdominalna) s **NHL B stanica** nađeni su visoki postotci CD20<sup>+</sup> limfatičnih stanica (medijan 75%; raspon 50-90%) i niski postotci CD2<sup>+</sup> limfatičnih stanica (medijan 13%; raspon 5-37%), a taj imunofenotip odgovorao je tipu NHL:1 limfoplazmocitni limfom (LPL), 1 limfom tipa Burkitt i 2 B limfoma velikih stanica (**tablica 1 i slike 2 i 3**). U jedne bolesnice s B limfomom velikih stanica nađene su dvije skupine limfatičnih stanica: velike atipične CD20<sup>+</sup>CD2<sup>-</sup> limfatične stanice i CD20<sup>-</sup>CD2<sup>+</sup> mali limfociti (**slika 3**), a u tablici 1 je prosjek postotaka. U bolesnice s LPL učinjena je i protočna citometrija abdominalnog izljeva, a analizom su nađeni mali i srednje veliki CD19 pozitivni limfociti s reskripcijom kapa lakih lanaca.

## Zaključak/Conclusions

Visok postotak CD2<sup>+</sup> limfocita nađen je u svih bolesnika s reaktivnom limfocitozom u izljevu, dok su u bolesnika s B-NHL nađeni visoki postotci CD20<sup>+</sup> limfatičnih stanica. Međutim, stanice B primarnog limfoma izljeva su CD20 negativne. Također, uz limfomske B stanice se mogu naći i T limfociti, a i T-limfoblastni limfom se često nalazi u PI. Stoga je CD2 i CD20 imunoekspresiju u limfocitima i limfatičnim stanicama izljeva potrebitno tumačiti prema citomorfologiji stanica u izljevu te također u dijagnostici primijeniti dodatne tehnologije (protočnu citometriju, molekularnu analizu).

**ZAHVALA** na tehničkoj podršci: Vanji Humar, Anti Klariću, Kati Nikić, Milici Novina

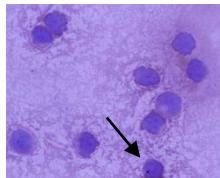
## Uvod/Introduction

Aktivacija telomeraza reverzne transkriptaze (TERT) uzrokuje nekontrolirani rast stanice i potiče tumorigenezu. U bolesnika s B-kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) visoke vrijednosti telomeraze određene kvantitativnom PCR metodom nalaze se u bolesnika bez IgVH mutacije i povezane su s progresijom bolesti i lošijom prognozom.

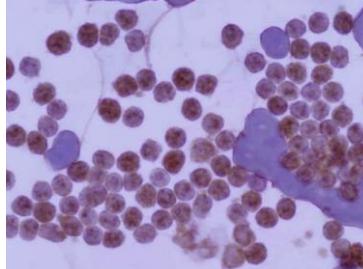
**Cilj rada** bio je analizirati i usporediti imunoekspresiju telomeraze u jezgrama limfocita koštane srži (KS) bolesnika s KLL i limfocita u izljevima bolesnika s reaktivnom limfocitozom.

## Bolesnici i metode/Patients and methods

Nakon standardnog Pappenheim i imunocitokemijskog bojenja s protutijelom za telomerazu (klon C-20) analizirane su koštane srži u 8 bolesnika s KLL i sedimenti izljeva u 3 bolesnika s reaktivnom limfocitozom. Imunoekspresija telomeraze u jezgrama limfocita izražena je postotkom i semikvantitativnom ocjenom- *engl. score* (svaki od 100 limfocita ocijenjen je skalom od 0 do 4 ovisno o jačini imunoreakcije i umnožak ocjena od 0 do 4 s brojem limfocita u razredima se zbrojio). Postotci i ocjena imunoekspresije telomeraze u limfocitima KLL i limfocitima izljeva s limfocitozom se statistički analizirala t-testom.



**Slika 1/Figure 1.** negativna telomeraza u limfocitima izljeva; telomeraza pozitivna u tek po kojem limfocitu o obliku sitne točke u jezgri (strelica).



**Slika 2/Figure 2.** Telomeraza u jezgrama limfocitima KS u bolesnika s KLL: limfociti s ocjenom 0 i 1 (lijevo), limfociti s ocjenom 1 i 2 (desno).

## Rezultati/Results

**Tablica 1.** Postotci i ocjena telomeraze u limfocitima u koštane srži bolesnika s KLL (N=8) i u bolesnika s limfocitozom u izljevu (N=3)

	Limfociti KLL medijan (raspon)	Limfociti izljeva medijan (raspon)
Telomeraza <sup>+</sup> limfociti Postotci (%)	67 (24-88)	0 (0-4)
Telomeraza <sup>+</sup> limfociti Ocjena	74.5 (24-105)	0 (0-4)

kronična limfocitna leukemija; S1 – statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ; t-test)

Postotci i vrijednosti ocjene telomeraza pozitivnih limfocita koštane srži u bolesnika s KLL (medijan postotka 67; medijan ocjene 74.5) su bili statistički značajno viši ( $p < 0.001$ ) (**tablica 1, slika 2**) u odnosu na negativne ili vrlo niske postotke i vrijednosti ocjene telomeraza pozitivnih limfocita u izljevima (medijan postotka 0; medijan ocjene 0) (**tablica 1, slika 1**).

## Zaključak/Conclusions

Većinom visoke vrijednosti postotaka i ocjene telomeraza pozitivnih KLL limfocita su u skladu s visokom PCR ekspresijom telomeraze u bolesnika s KLL prema podacima u literaturi. U slijedećim studijama bilo bi vrijedno istražiti da li imunoekspresija telomeraze može biti, poput PCR ekspresije telomeraze, dobra metoda u prepoznavanju skupine KLL bolesnika s progresijom bolesti i lošijom prognozom.

**ZAHVALA** na tehničkoj podršci: Vanji Humar, Anti Klariću, Kati Nikić, Milici Novina

# Cytology and flow cytometry of malignant effusions of high grade lymphomas

Violeta Šoljić, Sanja Draganović, Đani Godler, Jelena Todorović, Darko Alfirević

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

## Introduction

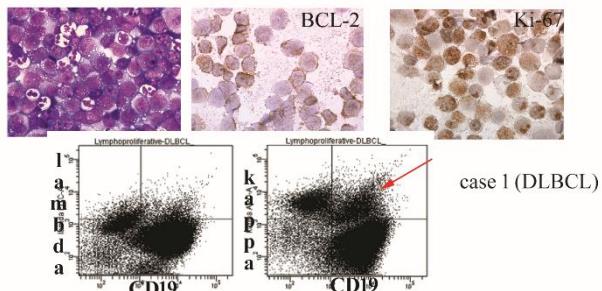
We examined the cytomorphological, immunocytochemical and flow-cytometric findings of malignant effusions from three patients with suspected lymphoma or carcinoma.

## Methods

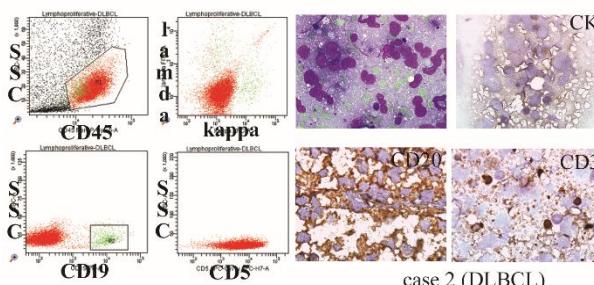
Immunocytochemistry was performed on air-fixed MGG stained cytopsin smears applying three cytoplasmatic (BCL-2, BCL-6, cytokeratin) and one nuclear (Ki-67) antibody. All effusions were run on FACSCanto II using our standard panel that includes CD19, CD45, CD5, CD22, CD10, TdT, CD23, HLA-DR, 7-AAD, CD103, CD20, CD38, CD43, kappa, lambda, CD56, CD2, CD3, CD4, CD8, CD7. Only viable cells were analysed.

## Results

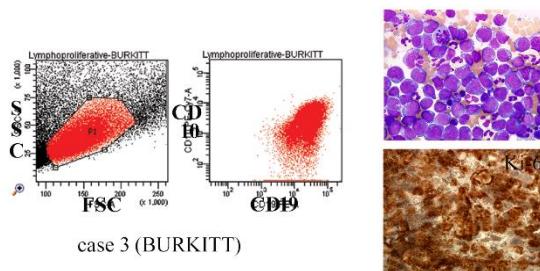
Pleural effusion of one patient showed CD19+ CD22+ phenotype with cytoplasmic kappa light chain restriction (red arrow). Immunocytochemistry staining of the effusion was positive for BCL-2. Ki-67 count was 69%. These neoplastic B cell were large in size as illustrated by intermediate scatter that are in cytomorphological correlation with DLBCL-case 1.



Pleural effusion of the second patient showed low rates of polyclonal B-cells, and a majority of small cells which expressed pan T markers. However, cytopspins of pleural effusions showed large atypical cells that are in cytomorphological correlation with DLBCL, positive for CD20 and BCL-2 and negative for cytokeratin (CK). Ki-67 count was 30%-case 2.



Ascites from the third patient showed CD19+ CD20+CD10+ phenotype with surface kappa light chain restriction. Immunocytochemistry staining of ascites fluid was positive for BCL-6. Ki-67 count was 98%. These neoplastic B cells were large with vacuoles as illustrated by intermediate scatter that is in cytomorphological correlation with Burkitt's lymphoma-case 3.



## Conclusions

Determination of cytoplasmic immunoglobulin light chain restriction, BCL-2, BCL-6 and Ki-67 expression and cytomorphological examination helped making the cytological diagnoses more precise when analysing high grade lymphoma cases.

## Uvod/Introduction

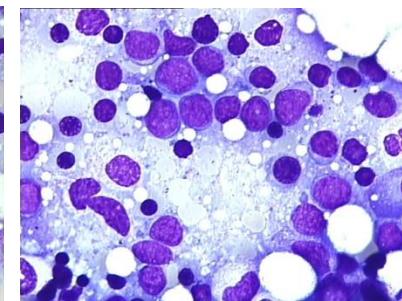
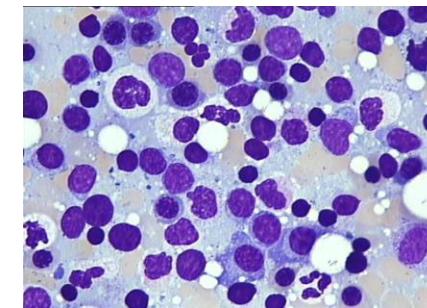
Istovremena pojava limfoproliferativnog sindoma i mijelodisplastičnog sindroma vrlo je rijetka pojava i samo se sporadično opisuju takvi bolesnici. Prikazujemo dijagnostički postupak i liječenje u bolesnice s neliječenim limfoproliferativnim sindromom u koje se nakon godinu i pol citološkom punkcijom koštane srži nađu i elementi mijelodisplastičnog sindroma tipa RAEB-II. Zbog dijagnostičkih i terapijskih dilema vrijedno je prikazivati takve bolesnike te mogućih genetskih mutacija.

## **Metode/Methods**

65-godišnja bolesnica urednog fizikalnog nalaza javlja se hematologu radi slučajno otkrivene neutropenije. Ranije je učinjena kolecistektomija i histerekтомija zbog mioma. Prije 10 godina liječila perikardijalni izlev nepoznatog uzroka, unazad 5 godina liječila se od hipotireoze. Prema zadnjoj kontroli kod endokrinologa hormoni štitnjače su u granicama referentnih vrijednosti. Prije 4 godine pacijentica je liječila tuberkulozni limfadenitis supraklavikularnog limfnog čvora, nakon 3 mjeseca ATL terapije izlječena. U obiteljskoj anamnezi stoji da joj je otac preminuo od karcinoma pankreasa, a majka od plućne embolije. U 1./2014. javlja se hematologu zbog slučajnog nalaza neutropenije ( $L 3.2 \times 10^9/L$ , limfo 73%, seg 22%, Hb 127 g/L, Tr 152 x  $10^9/L$ ). Učinjena je punkcija koštane srži (KS) te je nađena lagana distrombopozea, brojni limfociti u leukogramu. Nakon toga je učinjena imunofenotipizacija periferne krvi koja ukazuje na infiltraciju B-NHL-a ( $CD19+CD20+CD22+CD38-CD11c-CD79b-CD138-CD5-CD23-CD10-$  s klonalnim izražajem kapa lakovih lanaca imunoglobulina). Nakon 4 mjeseca ponovljena citološka analiza KS i I biopsija kosti, nalaz potvrđuje limfoproliferativnu bolest. ANA i RF su negativni, antigranulocitna antitijela (direktni test) pozitivna, dokazana su autoprotutijela razreda IgG. Biokemijski nalazi su uredni ( $IgG$ , beta-2-mikroglobulin, LDH, uk.bjelančevine). U jednom navratu je učinjena kolonoskopija zbog krvarenja iz probavnog trakta, nalaz je ukazivao na hemeroide. U jednom navratu u 10/2014.g dijagnostički obrađivana u Klinici za infektivne bolesti zbog kašja i liječena azitromicinom. U 1./2015. učinjena PET CT – nema znakova na metabolički aktivnu ili proširenu bolest. U 2./2015.g na Dermatološkom odjelu KBC Sestre Milosrdnice zbog urtikarije nejasnog uzroka liječena antihistaminicima i kortikosteroidima. U2./2015.g ponovno hospitalizirana u Klinici za infektivne bolesti zbog suhog kašja i noćnih preznojavanja, izoliran *Mycobacterium cheloneae*, liječena klaritromicinom i levofloksacinom kroz 2 mjeseca. Tijekom hospitalizacije ponovno učinjena punkcija koštane srži: bujna koštana srž u kojoj 65% svih stanica čine limfatičke stanice, ostale loze prisutne, ali potisnute, strane stanice i paraziti nisu nađeni. U 5./2015.g učinjena fibrobronhoskopija zbog i dalje prisutnog kašja, nalaz bez osobitosti.

U 8./2015.g pacijentica je i dalje urednog fizikalnog nalaza, neutropenija je sve izraženija sa limfocitom, bez limfadenopatije, broj L pada na  $1.3 \times 10^9/L$ , limfociti 69.5% ( $0.91 \times 10^9/L$ ), neutrofilni 24.4% ( $0.32 \times 10^9/L$ ), trombociti i hemoglobin neznatno sniženi. Sada hospitalizirana radi pogoršanja općeg stanja, febriliteta i noćnih preznojavanja te je liječena antibioticima. U 8. i 9./2015. ponovljena analiza KS koja potvrđuje LPS, ali sada ima i MDS-RAEB-2 19% mijeloblasta u KS. Kariogram iz KS uredan. U početku je primila imunosupresivnu terapiju (prednison, a nakon toga ciklosporin). Terapija je bez učinka pa se nastavlja rituksimabom. Kako je i ova terapija bez učinka planira se nastavak terapije 5-azacitidinom.

## Rezultati/Results



MIJELOGRAM		Odnos B/C: 4,00 : 1		
Mjeseči punktacije:	crvata posteriori	Biljapka kosti; Imunoflurocipacija	Vesta stanicu	% Ref.
Majčinasti	19,0 - 24,0	Ajagdin brojčasti	4	
Proljetni	3 - 21,4-1	Poklonim entroblasti	15	17,0 - 2,0
Mjelopitici	17 - 8,2 - 15,7	Acidofili entroblasti	5	0,4 - 4,1
Uzgođenje	4 - 9,6 - 24,6			
Varšavljani	8 - 9,0 - 2,0			
Ljetošnji	20 - 11,1 - 23,2			
Monoci	5 - 0,0 - 0,8			

Slika 1. Punktat koštane srži, umnoženi mijeloblasti i limfociti, MGG, 1000x

Slika 2. Punktat koštane srži, umnoženi mijeloblasti, MGG, 1000x

Slika 3. Nalaz citološke analize koštane srži

## Zaključak/Conclusions

Prikazan je dijagnostički postupak i liječenje bolesnice sa dvije hematološke neoplastičke bolesti. Ovo je rijetki poremećaj kad se pojavljuju limfoproliferativni sindrom odnosno indolentni limfom i nakon 1.5 godine dijagnosticirala se i druga hematološka bolest - MDS-raeb2. U literaturi je opisano samo nekoliko ovakvih slučajeva. U našem slučaju, razumno je ljeići dominantnu bolest, MDS-RAEB-2. Prati se daljnji tijek liječenja i bolesti. U dijagnostičkom postupku u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom (npr. Infiltracija limfoma bez drugih znakova limfoma i sa izraženom leukopenijom i neutropenijom) valja pomišljati i na druge hematološke poremećaje koji doprinose atipičnoj kliničkoj slici.

## Literatura/References

- 1 Brunning RD, Bennett J, Flandrin G, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001:63–67.

2 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.22171/references>

3 Corey SJ, Minden MD, Barber DL, et al. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:118–12

4 Kikkeri N, Naresh, Lymphoproliferative disorders in the immunosuppressed. *Diagnostic Histopathology*, 2010, 16:206-215

Broj postera/  
Poster number: 22

## Primarni non Hodgkin limfom jetre – prikaz slučaja

S. Ropar<sup>1</sup>, T. Friščić<sup>1</sup>, B. Jelić Puškarić<sup>2</sup>, Nj. Gredelj Šimec<sup>2</sup>

Opća bolnica Karlovac<sup>1</sup> i KB "Merkur" Zagreb<sup>2</sup>



### Uvod/Introduction

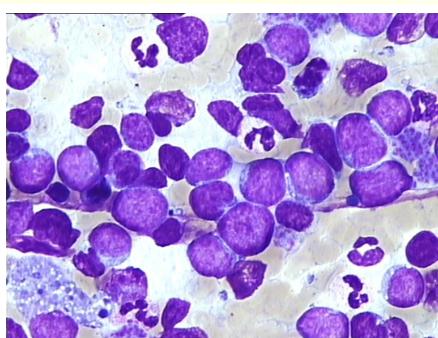
Prikaz kliničke prezentacije i dijagnostike primarnog limfoma jetre, koji čini oko 0.4% svih slučajeva ekstranodalnih non Hodgkin limfoma (NHL) i 0.016% svih slučajeva NHL-a. Definiran je prisustvom limfomskih stanica u jetri, a bez zahvaćenosti drugih organa.

### Metode/Methods

Opisujemo slučaj 67-godišnjeg muškarca, koji je primljen u bolnicu zbog bolova u gornjem dijelu trbuha, hepatomegalije i radiološki verificiranih multiplih promjena u jetrenom parenhimu, a bez prisutnosti patoloških promjena na drugim organima. Dijagnostička obrada uključivala je punkciju promjena u jetri pod kontrolom ultrazvuka, citološku analizu punktata bojanog po MGG-u, imunocitokemijsku analizu i protočnu citometriju (PC) punktata jetre te punkciju i biopsiju koštane srži.

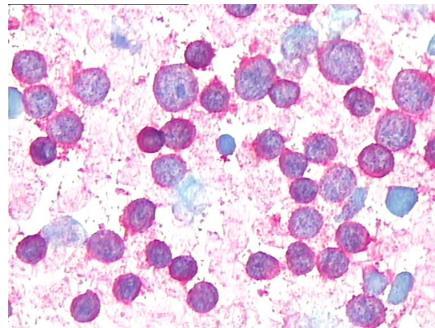


CT abdomena



punktat jetre, MGG

### Rezultati/Results



punktat jetre, CD20+

Citološkom punkcijom promjena jetre dobiven je adekvatan uzorak u kojem su uz hepatocite nađene atipične limfatičke stanice. Imunocitokemijskom analizom potvrđeno je da se radi o CD20 pozitivnim limfatičkim stanicama. Analizom punktata PC-om potvrđeno je da se radi o difuznom B velikostaničnom limfomu. Citološkom analizom i imunofenotipizacijom aspirata koštane srži te patohistološkom analizom biopsije koštane srži nije nađena infiltracija limfomskim stanicama

### Zaključak/Conclusions

Zlatni standard dijagnostike NHL je patohistološka dijagnoza (PHD). U slučajevima kada uzimanje uzorka za PHD izlaže pacijenta riziku, liječenje se provodi na temelju dijagnoze postavljene citološkom analizom punktata promjene te imunocitokemijskom analizom i protočnom citometrijom. Prikazali smo bolesnika s rijetkom oblikom NHL-a čije je uspješno liječenje uz postizanje kompletne remisije bolesti provedeno na temelju dijagnoze postavljene na uzorcima dobivenim citološkom punkcijom.

### Literatura/References

- [1] Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kumar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2005; 53:199-207
- [2] Valladolid G, Adams LL, Weisenberg E, Maker VK, Maker AV. Primary hepatic lymphoma presenting as an isolated solitary hepatic cyst, Journal of clinical oncology, 2013;31:21-23
- [3] Agmon-Levin N, Berger I, Shtalrid M, Schlanger H, Sthoeger ZM. Primary hepatic lymphoma: a case report and review of the literature. Age and ageing, 2004;33:637-640
- [4] Myoteri D, Dellaportas D, Arkoumani E, Marinis A, Zizi-Sermpetzoglou A. Primary hepatic lymphoma: A challenging diagnosis. Case reports in oncological medicine, vol. 2004, article ID212598, 3p

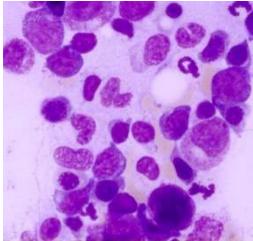
## Uvod/Introduction

Dishematopoeza je prvenstveno pokazatelj mijelodisplastičnog sindroma (MDS). Diseritropoeza je karakterizirana promjenama jezgre i citoplazme te prstenastim sideroblastima (RS). U RS se nakuplja feritin u mitohondrijima koji se prikazuje Berlinskim modrilom, a kriterij za RS je najmanje 5 zrnaca u najmanje 1/3 kruga oko jezgre. Već nalaz od 1% RS znak je patološke eritropoeze, a veći broj RS može biti posljedica stečenog (MDS i akutne mijeloične leukemije-AML) ili naslijednog poremećaja gena (naslijedne sideroblastne anemije) koji djeluju na metabolizam željeza u mitohondrijima. U MDS i AML se nalaze i mutacije drugih gena uključenih u metabolizam mitohondrija (npr. IDH1 i IDH2 gena za izocitrat dehidrogenaze). **Cilj rada** bio je usporediti broj sideroblasta i RS u 4 skupine bolesnika: s anemijom (N=10), s dishematopoezom (N=7), s MDS-om (N=7) i mijeloproliferativnom bolesti (MPB) (N=6).

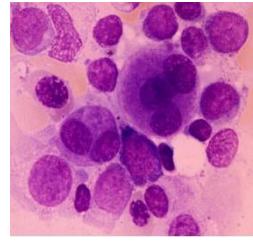
## Metode/Methods

Nakon citokemijskog postupka Berlinskim modrilom analizirao se postotak sideroblasta i RS u ukupnom broju eritroblasta u koštanoj srži i statistički se analizirala njihova razlika pomoću t-testa, Mann-Whitney i Fischerovog testa.

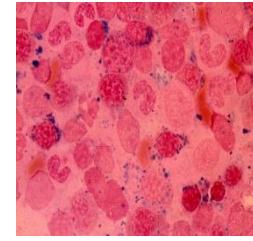
## Rezultati/Results



Slika 1/Figure 1.  
Dishematopoeza



Slika 2/Figure 2.  
MDS-RAEB



Slika 3/Figure 3.  
Sideroblasti u MDS

## Rezultati/Results

Tablica 1. Blasti, promijelociti, sideroblasti i RS koštane srži u 4 skupine bolesnika

Dijagnoza	MDS (N=7*)	MPB (N=6)	Anemija (N=10)	Dishematopoeza (N=7*)
Blasti: medijan (raspon)	5 (3-9) <sup>S1</sup>	2 (0-4) <sup>S1</sup>	3 (0-5) <sup>S1</sup>	2 (0-5) <sup>S1</sup>
Promijelociti: medijan (raspon)	9 (3-10)	7 (4-9)	5 (1-10)	6 (3-10)
Sideroblasti: medijan (raspon)	35 (0-51) <sup>S1</sup>	11 (3-26) <sup>S1</sup>	10 (0-43) <sup>S1</sup>	0,5 (0-14) <sup>S1</sup>
Bolesnici s sideroblastima	6	6	9	5
RS: medijan (raspon)	5 (0-30) <sup>S2</sup>	0 (0-3)	0 (0-2) <sup>S2</sup>	0 (0-1) <sup>S2</sup>
Bolesnici s RS	5 <sup>S3</sup>	2	1 <sup>S3</sup>	1

\* u jednog bolesnika s dishematopoezom 4 mjeseca kasnije je dijagnosticiran MDS; S1 - statistički značajna razlika između MDS i ostalih skupina te između dishematopoeze i MPB skupine; S2 – statistički značajna razlika između MDS i skupina anemija i dishematopoeze i S3 između MDS i skupine anemija ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ , Mann-Witney, Fisher i t- test)

**Medijan postotaka sideroblasta** (35%) bio je najveći u skupini bolesnika s MDS-om (statistički značajno) i najmanji u bolesnika s dishematopoezom (0.5%) (tablica 1, slika 1 i 2)

**Medijan postotka RS** bio je najveći u MDS skupini (5%) (tablica 1, slika 2 i 3) sa statistički značajnom razlikom između MDS i skupina anemija i dishematopoeze ( $p<0,05$ ). U 2 MPB bolesnika nađeni su RS postotci 1% i 3%, a postotci RS manji od 3% nađeni su samo u po jednog bolesnika u skupini anemija i skupini dishematopoeze.

## Zaključak/Conclusions

Postotci sideroblasta i RS bili su najveći u MDS skupini. Premda je u po jednog bolesnika s anemijom i dishematopoezom nađeno 2% i 1% RS, a u 2 MPB bolesnika 1% i 3% RS, više od 3% RS najčešće je pridruženi znak diseritropoeze u MDS. Također, budući da se u bolesnika s dishematopoezom i 1% RS nakon 4 mjeseca dijagnosticirao MDS, svakog bolesnika s nalazom dishematopoeze i/ili s RS u koštanoj srži treba klinički i dijagnostički kontinuirano pratiti što je i standardni pristup takvom bolesniku.

**ZAHVALA** na tehničkoj podršci: Vanji Humar, Anti Klariću, Kati Nikić, Milici Novina

Ivana Miše<sup>1</sup>, Ivana Maričević<sup>1</sup>, Siniša Stevanović<sup>2</sup>, Roberta Šarkanji-Golub<sup>3</sup>

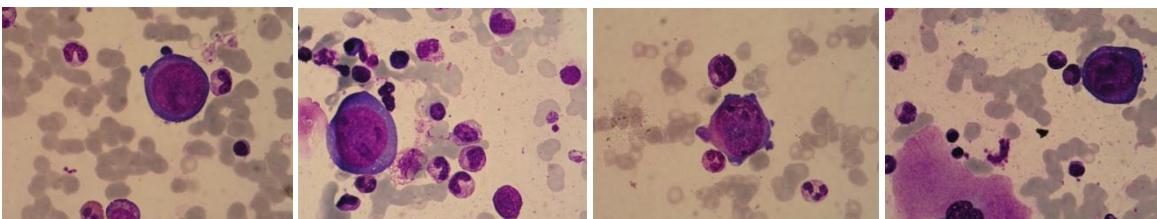
<sup>1</sup>Zavod za kliničku citologiju, <sup>2</sup>ORL Klinika KBC „Sestre milosrdnice“, <sup>3</sup>Dom zdravlja Zagreb-Centar, Zagreb

## Uvod

Parvovirus B19, uzročnik *erythema infectiosum* u djece je eritrovirus zbog sposobnosti invadiranja eritroidnih progenitornih stanica u koštanoj srži, uz citopatski efekt stvaranja gigantskih proeritroblasta promjera 25-32 mikrometra s velikim nuklearnim virusnim inkluzijama. Posljedica je obično klinički nemanifestna anemija odnosno pancitopenija koje mogu biti teške kod postojećeg hematološkog deficit-a. Najčešći putovi širenja su respiratori, krvnim produktima, nozokomijalni, a inkubacija od 1-4 tjedna.

## Prikaz slučaja

64-ogodišnjaku operiranom 25 dana prije zbog karcinoma larinksa kada je primio koncentrate eritrocita, učinjen je mijelogram radi pancitopenije praćene jednodnevnim subfebrilitetom ( $37,5^{\circ}\text{C}$ ), uz najnižu vrijednost eritrocita (Erc)  $3,0 \times 10^{12}/\text{l}$ , leukocita (Lkc)  $1,9 \times 10^9/\text{l}$ , trombocita (Trc)  $61 \times 10^9/\text{l}$ , a urednim biokemijskim parametrima. Unatrag mjesec dana u KKS-u se izdvajala izolirana anemija (Erc  $2,9 \times 10^{12}/\text{l}$ ), potom prolazna leukocitoza ( $12,8 \times 10^9/\text{l}$ ) s neutrofiljom (82%) drugi odnosno visok CRP (80,7) sedmi dan po operaciji.



Slika 1.

Slika 2.

Slika 3.

Slika 4.

Koštana srž je bila umjerenog celularnog reducirajućeg eritrocitopoezu s tek 3% proeritroblasta, dijelom atipičnih – jače ili izrazito povećanih (megaproerythroblasti), velikih jezgara s nepravilnim sivkastoplavim inkluzijama, često vakuoliziranih citoplazmi, bez zrelijih oblika eritropoeze (Slike 1,2,3,4); uredna trombocitopoeza i umnožena zrela granulocitopoeza s programiranim granulacijama, svim razvojnim oblicima no dominacijom intermedijarnih. DKS je pokazao blažu limfocitozu (48%) s nešto limfoplazmocita, češće plazma stanice, neutrofilna toksična granula i pojedinačne polimorfne trombocite. Zaključili smo da atipični veliki proeritroblasti, „stop“ u eritropoezi i reaktivna koštana srž upućuju na parvovirusnu infekciju te sugerirali serološku obradu koja nije učinjena. Samo dva dana potom poboljšala se trombocitopenija ( $102 \times 10^9/\text{l}$ ), nakon 35 dana i poslije zaostala tek anemija (Erc  $3,0 \times 10^{12}/\text{l}$ , Lkc  $4,6 \times 10^9/\text{l}$ , Trc  $227 \times 10^9/\text{l}$ ), evidentirana i prije pancitopenije te sigurno nisu uzročno povezane.

## Zaključak

Ova prolazna kratkotrajna pancitopenija vrlo vjerojatno je uzrokovana parvovirusom zbog tipičnog citomorfološkog nalaza u koštanoj srži neopisanom u nijednom hematološkom niti entitetu druge etiologije, u operiranog bolničkog pacijenta s preegzistirajućom anemijom koji je primio koncentrate eritrocita, što odgovara literturnim podacima o parvovirusnoj infekciji.

## Uvod

Infiltrati u slezeni bez istovremeno maligne bolesti nekog drugog sijela, mogu pobuditi sumnju na primarni limfom slezene, vaskularne tumore, infektivne lezije. U bolesnika u kojih je ranije dijagnosticirana maligna bolest, pojava infiltrata u slezenu trebala bi upućivati na sekundarizam primarnog tumora<sup>1</sup>. Tumori koji najčešće stvaraju sekundarizme u slezenu su karcinom dojke, pluća, jajnika, kolorektalni karcinom, karcinom želuca i melanom i obično su zahvaćeni i drugi parenhimni organi. Solitarnu metastazu u slezenu uzrokuje kolorektalni i ovarijalni karcinom. Metastaze solidnih tumora u slezenu su rijetka manifestacija tumorske bolesti, ali se sve češće dijagnosticiraju radi bolje radiološke dijagnostike i dugotrajnog nadzora ovih bolesnika.<sup>2,3,4</sup> One su rijetke radi anatomske čimbenika i inhibitornog učinka mikrookoliša slezene na rast malignih mestastatskih stanica. Solitarna tumorska masa u slezenu može nastati rastom krvlju prenesene mikrometastaze nakon perioda kliničke latencije.

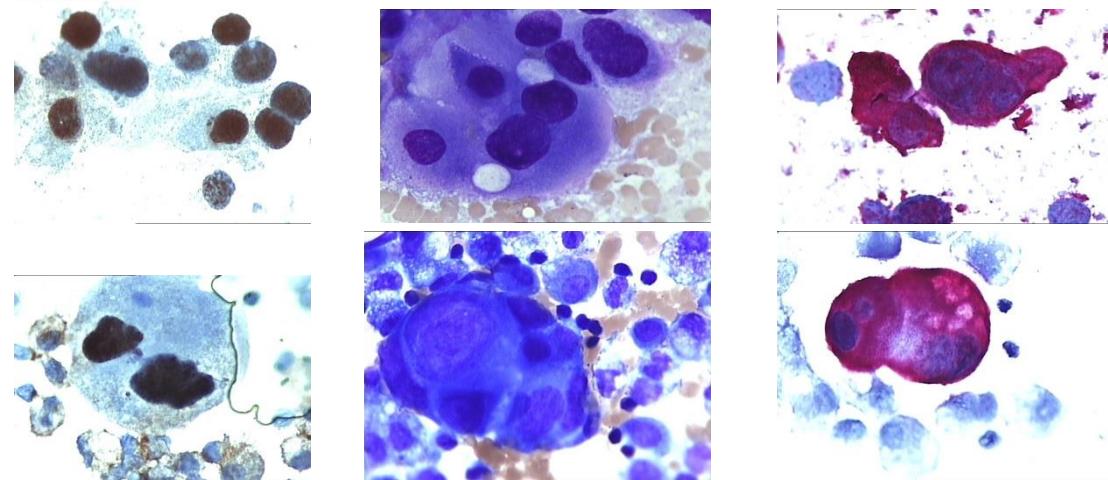
## Prikaz slučaja

Na Kliniku je primljena 59-godišnja žena radi dodatne obrade solidnotkivnog ekspanzivnog procesa u slezenu promjera oko 7cm. Bolesnica je prije 7 godina liječena radi karcinoma jajnika desnostranom ovarijskom i histerektomijom te je dobila adjuvantnu kemoterapiju kojom se postigne kompletne remisije. Nakon toga se redovito kontrolirala u ginekološkoj ambulanti, ali je radi bolova u trbuhi i ascitesa početkom ove godine bolničkom obradom nađena promjena u slezenu koja je citološki punktirana. U punktatu je nađena infiltracija slezene malignim stanicama porijekla karcinoma jajnika. Slične su maligne stanice opisane i u citološkoj analizi ascitesa.

### Opis slike:

**Prvi red:** 1. Punktat slezene, intranuklearna pozitivnost na estrogen, imunocitokemija – HRP, 1000x; 2. Punktat slezene, MGG, 100x; 3. Punktat slezene, stanice pozitivne na CK7, imunocitokemija – REAL, 1000x.

Dugi red: 1. Ascites, Punktat slezene, intranuklearna pozitivnost na estrogen, imunocitokemija – HRP, 1000x; 2. Ascites, MGG, 1000x; 3. Ascites, pozitivnost na CK8, imunocitokemija – REAL, 1000x.



## Zaključak/Conclusions

Sekundarizmi u slezenu se najčešće pojavljuju u kasnijim stadijima karcinoma i istovremeno su zahvaćeni i druge parenhimne organe. Solitarni sekundarizmi u slezenu puno rjeđi<sup>1,4</sup>. Citološka punkcija infiltrata u slezenu zauzima važno mjesto u dijagnostičkom algoritmu te je ključna u što ranijoj potvrdi tumorske proširenosti radi odluke o načinu liječenja.

## Literatura/References

- [1 <http://link.springer.com/article/10.1007/s005950200142>](http://link.springer.com/article/10.1007/s005950200142)
- 2 Klein B, Stein M, Kuten A, Steiner M, Barshalom D, Robinskon E, Gal D. Splenomegaly and solitary spleen metastasis in solid tumors. *Cancer*. 1987;60:100-102
- 3 Badib AO, Kurohara SS, Webster JH, Pickren JW. Metastasis to organs in carcinoma of the uterine cervix: Influence of treatment on incidence and distribution. *Cancer*. 1968; 21:434-439
4. Comperat E, Bardier-Dupas A, Camparo P, Capron F, harlotte F. Splenic metastases: clinicopathologic presentation, differential diagnosis, and pathogenesis. *Acta Pathol Lab Med*. 2007;131:965-969.

# PERIODIC ACID - SCHIFF (PAS) REAKCIJA U HEMATOONKOLOŠKOJ CITODIAGNOSTICI

Sandra Šlegl, Ivana Miše, Marijana Herceg, Silvija Grbin, Julijana Mandžo  
Zavod za kliničku citologiju KBC „Sestre Milosrdnice”, Zagreb

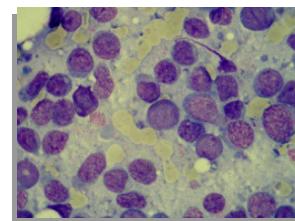


## Uvod

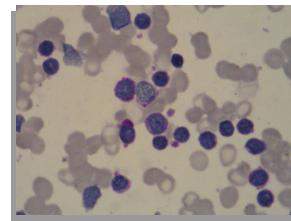
Neenzimatskom PAS - reakcijom bojaju se i dokazuju stanični ugljikohidrati, locirani u membrani, citoskeletu, citoplazmičnim zrcima i vakuolama, kako jednostavni (glikogen), tako i složeni u spojevima s drugim makromolekulama (glukoproteidi).

## Rezultati

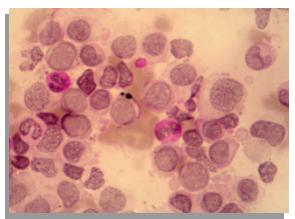
Stanice granulocitopoeze i monocitopeze su PAS pozitivne, a sa zrelošću stanice raste i intenzitet reakcije. U nekim podtipovima AML-a i ALL-a blasti su PAS pozitivni što se prezentira sitnim grimiznim granulama u citoplazmi (Slika 1 i 2.), dok se PAS pozitivni limfoblasti odlikuju velikim citoplazmičnim granulama (Slika 3. i 4.). Atipični limfociti u kroničnoj limfocitnoj leukemiji su PAS pozitivni što ju razlikuje od Non Hodgkinova limfoma malih stanica. PAS pozitivne atipične plazma stanice nalazimo kod plazmocitoma. (Slika 5.) Stanice nekih dječjih solidnih tumora (Ewingov sarkom, rabdomiosarkom) su PAS pozitivne što ih razlikuje od akutnih leukemija i limfoma. (Slika 8. i 9.) PAS pozitivna reakcija u stanicama hipernefromu i disgerminoma može ih razlikovati od drugih malignoma (Slika 6. i 7.).



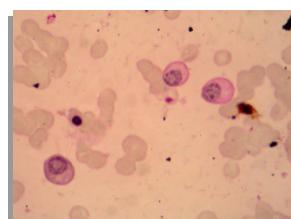
Slika 1.



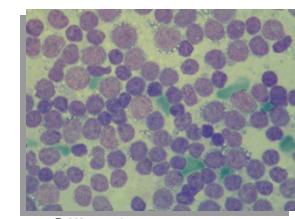
Slika 2.



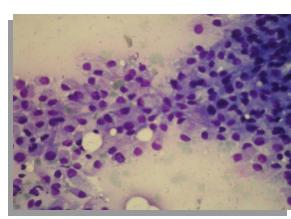
Slika 3.



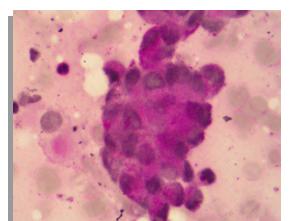
Slika 4.



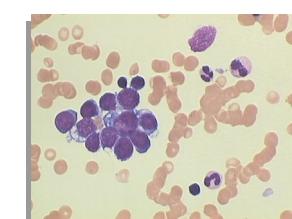
Slika 5.



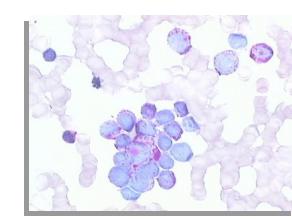
Slika 6.



Slika 7.



Slika 8.



Slika 9.

## Metode

Temelji se na oksidacijskom djelovanju perjodne kiseline na glikolne skupine glukoze i oslobađanju aldehidnih skupina koje se zatim prikazuju reakcijom s fuksin sumpornom kiselinom (SCHIFF-ov reagens). Nastaje složeni grimiznoljubičasti spoj koji se mikroskopski očitava kao granularna, grudičasta ili difuzna pozitivnost.

## Zaključak

PAS metoda je važna citokemijska neenzimska metoda koja zbog tehničke jednostavnosti, brzine izvođenja i cijene još uvijek ima i treba zadržati rutinsko mjesto i široku zastupljenost u citodiagnostici hematoloških i onkoloških bolesti.

# Dijagnostička vrijednost citologije žarišnih promjena u jetri i gušteraci – usporedba s patohistološkim nalazom

Fröhlich I, Kovačević A, Pauzar B, Staklenac B, Perić M, Vrselja N, Miličić V, Lončar B.  
Klinički zavod za kliničku citologiju, KBC Osijek

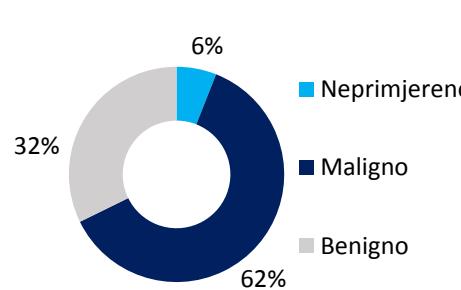
## Uvod

FNA je široko rasprostranjena, isplativa, brza i sigurna metoda u dijagnostici benignih i malignih promjena različitih sijela. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti vrijednost citodiagnostike ultrazvučno vođenih punkcija žarišnih promjena jetre i gušterace.

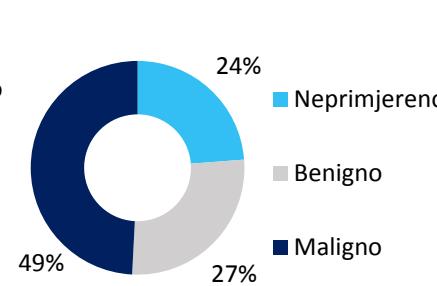
## Metode

U razdoblju 2011.- 2015. godine učinjeno je 217 ultrazvučno vođenih punkcija promjena u jetri i 185 ultrazvučno vođenih punkcija promjena u gušteraci. Citološki su analizirani razmazi bojani MGG metodom. Učinjena je korelacija citološkog i patohistološkog nalaza.

### FNA-Jetra



### FNA-Gušteraca



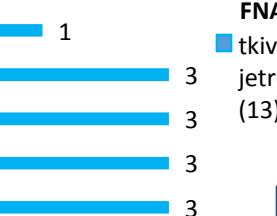
## Rezultati

Usporedba citološkog i patohistološkog nalaza bila je moguća u 103 bolesnika s promjenama na jetri i 33 bolesnika s promjenama na gušteraci.

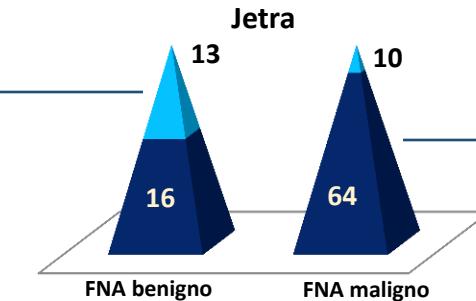
### Lažno negativni

#### PHD:

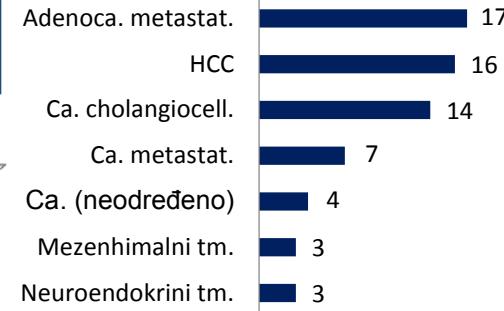
ostali (mezenhim) 1  
Adenoca. Meta. 3  
Ca. (neodređeni) 3  
Cholangiocell. Ca. 3  
HCC 3



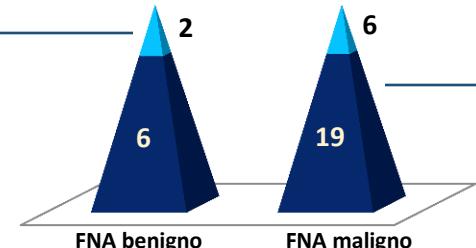
### Jetra



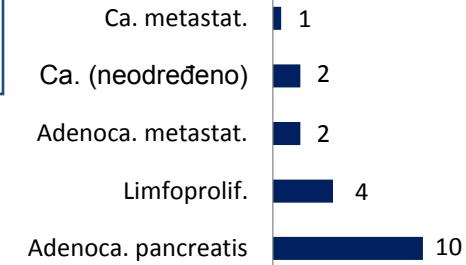
### PHD maligno



### Gušteraca



### PHD maligno



## Zaključak

U obradi bolesnika sa žarišnim promjenama u jetri i gušteraci ultrazvučno vođena citološka punkcija je dijagnostički vrijedna metoda. Za optimalan rezultat neophodna je bliska suradnja citologa, radiologa i patologa.

Broj postera: 28

## NEOBIČNA PREZENTACIJA GIST-a

Marija Škoro<sup>1</sup>, Tajana Štoos-Veić<sup>1</sup>, Nina Petra Novak<sup>1</sup>, Mario Tadić<sup>2</sup>, Mirjana Vukelić<sup>3</sup>

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

2 Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb

3 Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB Dubrava, Zagreb



### Uvod

**CILJ:** Usprkos napretku slikovnih metoda, citologija može promijeniti dijagnozu i promijeniti postupak s bolesnikom. Ovdje prikazujemo slučaj bolesnice s palpabilnim tumorom u abdomenu.

Bolesnica u dobi od 63 godine, javila se u hitnu kiruršku službu zbog bolova u lijevom prsištu i abdomenu. Navodi da je zadobila udarac u prsnici prije 10 dana. Kliničkim pregledom uočava se palpabilna rezistencija veličine 15x15 cm u lijevom hipochondriju.

### Metode

Ultrazvučnim pregledom abdomena nalazi se cistična tvorba 15x15 cm u lijevom hemiabdomenu te se bolesnica upućuje na kompjuteriziranu tomografiju (CT). Nalaz govori o solidno-cističnoj tvorbi koja odgovara cističnom karcinomu gušterače. Bolesnica je upućena na endoskopski ultrazvuk. EUS-om je nađena velika tvorba koja ne pripada gušterači te je napravljena citološka punkcija (EUS-FNA) solidnog i cističnog dijela.



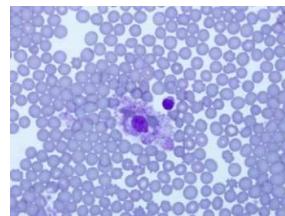
Slika 1: CT – solidno-cistična tvorba u gušterači



Slika 2: EUS-velika tvorba koja ne pripada gušterači

### Rezultati

**REZULTATI:** Punkcijom cističnog dijela dobiveno je 25 ml sukrvave tekućine i u sedimentima se nađu eritrociti, te nešto siderofaga. U razmazima punktata solidnog dijela se nalaze nakupine vretenastih stanica izduženih jezgara, nježnog kromatina, bipolarnih sivoplavih citoplazmi. Imunocitokemijski se dokažu CD117 i CD34 pozitivne stanice, te se postavi dijagnoza gastrointestinalnog stromalnog tumora sa cističnim promjenama uz znake krvarenja. Tvorba je operativnim putem odstranjena u cijelosti, a PHD nalaz je potvrđio citološku dijagnozu. Pacijentica je dobrog općeg stanja 4 godine nakon zahvata, bez terapije.



Slika 3: Eritrocitofag



Slika 4: Gist



Slika 5: CD 117 pozitivne stanice

### Zaključak

Jedan od kriterija biološkog ponašanja GIST-a jest i veličina tumora. Prema slikovnim metodama radilo se o bolesnici s inoperabilnim tumorom gušterače. Citološka punkcija vođena EUS-om omogućila je točnu dijagnozu te utjecala na daljnji postupak s bolesnicom.

# Dijagnostička vrijednost TFF3 proteina u tumorima dojke

<sup>1</sup>Tolušić Levak, Maja; <sup>1</sup>Lovrić, Ivana; <sup>1</sup>Belovari, Tatjana; <sup>2</sup>Baus Lončar, Mirela; <sup>3</sup> Blažičević, Valerija, <sup>4</sup>Pauzar, Biljana

1- Katedra za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Osijek 2- Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb 3-Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu, KBC Osijek 4-Klinički zavod za kliničku citologiju, KBC Osijek

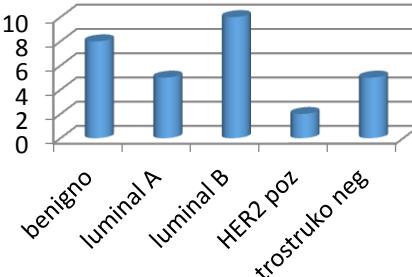
## Uvod/Introduction

TFF3 protein je dio TFF skupine proteina koji eksprimiraju u zdravom tkivu dojke kao i u tumorima. U zdravom tkivu TFF3 sudjeluje u zaštiti i obnovi epitela i sluznicu, no u malignim tumorima potiče angiogenezu i migraciju stanica te sprječava apoptozu, što dovodi do pojačane invazivnosti tumora. Reguliran je estrogenom, no eksprimira i u hormonski neovisnim tumorima. Cilj je ovog istraživanja utvrditi jačinu ekspresije TFF3 proteina u benignim i malignim tumorima dojke.

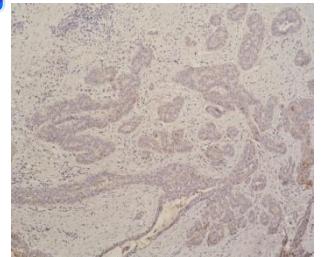
## Metode/Methods

U istraživanje je uključeno 10 ispitanica s benignim promjenama dojke (C2,C3), 9 sa suspektnim, vjerojatno malignim promjenama (C4) te 11 s malignim promjenama (C5). Prema smjernicama iz St. Gallena, nakon patohistološke verifikacije tumori su klasificirali u 4 kategorije: luminalni tip A, luminalni tip B, HER-2 pozitivni i trostruko negativni. Imunohistokemijsko bojanje antiTFF3 protutijelom je ocijenjeno: 0 - nema imunopozitivnosti; 1- slaba imunopozitivnost; 2- srednje jaka imunopozitivnost; 3- jaka imunopozitivnost.

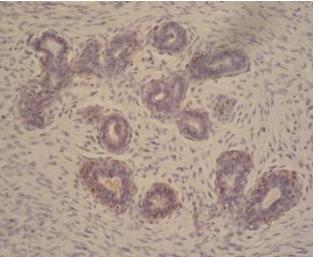
## Rezultati/Results



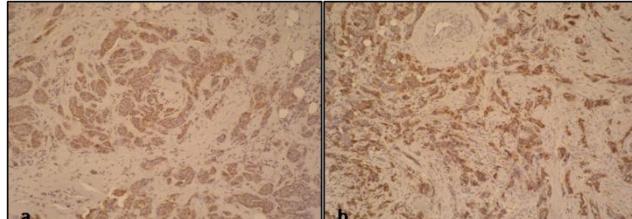
Ekspresija TFF proteina u benignim tumorima je prisutna ali slaba (**Slika 1, Slika 2**), a u malignim tumorima je srednje jaka ili jaka (**Slika 3, Slika 4**). Nije vidljiva razlika u jačini signala u malignim hormonski ovisnim (luminal A, luminal B) i hormonski neovisnim tumorima (**Slika 5**).



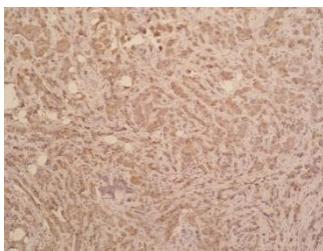
Slika 1. TFF3 x100



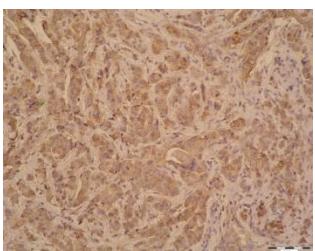
Slika 2. TFF3 x200



a) Luminal A, b) Luminal B, c) HER-2 pozitivni, d) trostruko negativni (x100)



Slika 3.TFF3 x100



Slika 4. TFF3 x200

## Zaključak/Conclusions

Ekspresija TFF3 proteina znatno je viša u malignim promjenama nego u benignim promjenama i zdravom tkivu. Istraživanje na većem uzorku pacijentica uz određivanje TFF3 gena moglo bi potvrditi stvarni utjecaj TFF3 proteina u dijagnostici i prognozi tumora dojke.

# CITOLOŠKO GRADIRANJE INVAZIVNOG KARCINOMA DOJKE

Broj postera/ 30  
Poster number

Ivana Prvulović, Valerija Miličić, Maja Mišić

Odjel za citologiju i patologiju, OB "Dr. J. Benčević" Sl. Brod

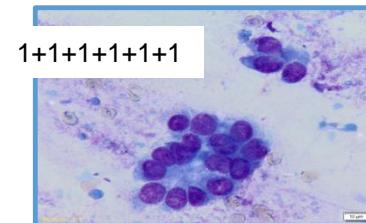


## Uvod/Introduction

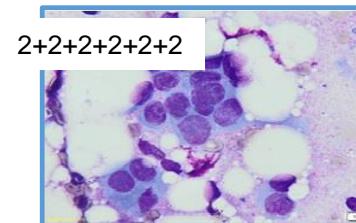
U Hrvatskoj se aspiracijska citologija dojke rabi kao prva dijagnostička metoda, a izvješće o citologiji dojke prema preporuci Radne grupe Hrvatskog društva za kliničku citologiju uključuje primjerenost materijala, mikroskopski opis i citološko mišljenje koje, ukoliko je moguće, uključuje konačnu dijagnozu nakon čega slijedi patohistološka verifikacija nejasnih, suspektnih i svih malignih dijagnoza. Citološko bi izvješće trebalo sadržavati što je moguće više parametara, uključujući i gradus tumora, koji bi služio kao prediktor histološkog gradusa, a u svrhu što kvalitetnijeg planiranja terapijskog pristupa. Primjenom različitih sustava citološkog gradiranja i usporedbom sa histološkim gradusom pokazalo se da je Robinsonova metoda citološkog gradiranja jednostavnija za primjenu, a pokazuje izvrsnu korelaciju s histološkim gradusom te je kao takva najčešće korištena metoda za određivanje citološkog gradusa invazivnog karcinoma dojke. Cilj ovog istraživanja bio je korelirati rezultate citološkog gradiranja invazivnog karcinoma dojke s histološkim gradusom te prosuditi varijabilnost citološke tehnike gradiranja među citolozima.

## Metode/Methods

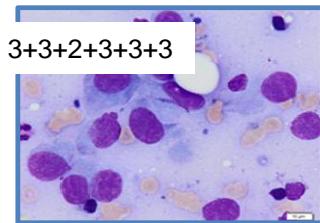
Iz arhive Odjela za citologiju i patologiju OB „Dr. J. Benčević“ retrospektivno su selektirane pacijentice s citološki potvrđenim invazivnim karcinomom dojke koje su operirane u OB „Dr. J. Benčević“ tijekom 2011. i 2012.g. Određivanje histološkog gradusa učinjeno je na resekciskom materijalu, fiksiranom u formalinu i uklopljenom u parafinske kocke, korištenjem Elstonove modifikacije Bloom-Richardson-ove metode. Materijali dobiveni citološkom punkcijom osušeni su na zraku i obojani May – Grünwald – Giemsa (MGG) metodom. Gradiranje invazivnog karcinoma dojke učinjeno je po Robinsonovoj metodi gradiranja i to neovisno u dva navrata od strane tri citologa. Robinsonova metoda uključuje šest kriterija: disocijacija stanica, veličina stanica, uniformnost stanica, nukleoli, rubovi jezgre i kromatin. Svakom od navedenih kriterija je pridružen broj od 1 do 3, a zbroj brojeva pridodanih svakom pojedinom kriteriju čini gradus tumora:  
gradus I (G1): zbroj 6 – 11, gradus II (G2): zbroj 12 – 14 i gradus III (G3): zbroj 15 – 18.



Gradus I



Gradus II



Gradus III

## Rezultati/Results

Za analizu stupnja podudarnosti citološkog gradusa invazivnog karcinoma dojke s histološkim gradusom koristio se Kendall τ-B test.

τ-B vrijednosti pri prvom citološkom gradiranju kretale su se u rasponu od 0,43 – 0,67 (dobro do izvrsno slaganje), dok su u drugom navratu iznosile od 0,63 – 0,70 (izvrsno slaganje).

Nakon što su tri specijalista citologije neovisno jedan o drugome izvršili citološko gradiranje u prvom je navratu potpuno slaganje postignuto kod 21 od 45 slučajeva (46,7%) te u drugom kod 30 od 45 slučajeva (66,6%). Za standard među promatračima uzet je promatrač s najvećim volumenom pregledanih uzoraka dojki. τ vrijednosti između promatrača uzetog kao standard i druga dva promatrača u prvoj ocjeni gradiranja iznosile su 0,64 i 0,67 (dobro slaganje), a u drugom navratu 0,76 i 0,82 (izvrsno slaganje) za citološko gradiranje.

Slaganje pojedinog promatrača pri ponovljenom citološkom gradiranju (intraobserver varijabilnost) iznosi 0,57 – 0,79.

## Zaključak/Conclusions

Rezultati ukazuju da je citološko gradiranje reproducibilno i da izvrsno korelira s histološkim gradusom. Posljedično tome predstavlja koristan parametar u predviđanju histološkog gradusa, odnosno biološkog ponašanja tumora.

## PAPILLARY CARCINOMA IN HYPERFUNCTIONG THYROID NODULE

1. Mia Šunjić Stakor , 2. Kristijan Peroš  
1.Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku KB Merkur  
2. Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, KB Merkur  
Ustanova/ Institution



### Introduction

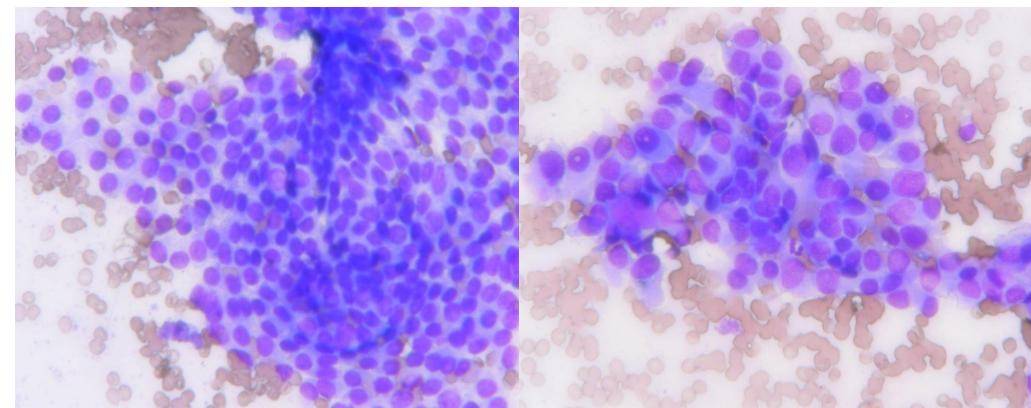
The presence of a hyper functioning nodule usually implies a benign entity, but it does not provide complete assurance against thyroid malignancy.

CASE REPORT: A case of 46-years old with hyperthyroidism is presented. Thyroid scintigraphy with Tc-99m pertechnetate revealed mildly decreased glandular activity with hyperfunctioning nodule in left lobe and non-functioning nodule in right lobule. Thyroid ultrasound showed hypoechoogenic nodule with micro calcifications in the left lobe (2.5 cm in diameter) an hypoechoogenic nodule in the right lobe (1.0.cm in diameter). Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC) of both nodules was performed.

### Methods and results

FNAC of a non-functioning nodule showed clusters of tyrocytes, phagocytes and diffuse colloid. Smears of FNAC of a hyperfunctioning nodule showed classic presentation of thyroid papillary carcinoma-papillary clusters, enlarged nuclei, increased nuclear to cytoplasmic ratio, intranuclear cytoplasmic inclusions and multinucleated giants cells. As soon as patient became euthyroid with thiamazole treatment a total thyroidectomy and selective neck dissection were performed. Pathohistology confirmed papillary carcinoma with intraglandular tumor dissemination and regional lymph nodes metastases. The whole body scintigraphy showed no distance metastases.

### Rezultati/Results



### Zaključak/Conclusions

The risk of malignancy in patients with autonomously functioning nodules continues to be underestimated in clinical practice. Although the overall incidence of this condition seems to be very rare the clinicians should be aware of this entity and it is important to be correctly diagnosed. This diagnosis must be considered in a scintigraphically hot nodule if there is clinical or sonographic suggestion of malignancy.

# Istovremena pojava papilarnog i medularnog karcinoma štitnjače

Broj postera 32

Petra Peruško Kozina<sup>1</sup>, Žana Besser Silconi<sup>2</sup>, Ilija Kučinar<sup>3</sup>, Irena Igrec<sup>4</sup>  
<sup>1, 2, 3</sup>Opća bolnica Pula, <sup>4</sup>Županijska bolnica Čakovec

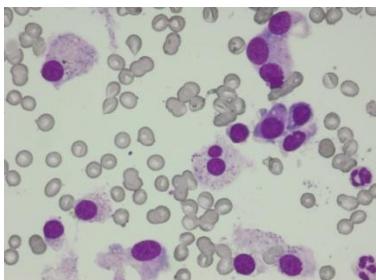


## Uvod

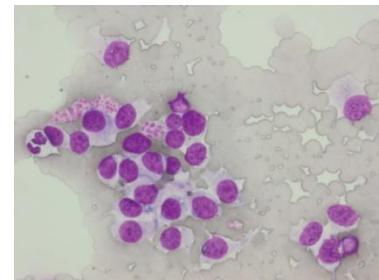
Muškarac u dobi od 45 godina s oteklinom na desnoj strani vrata u trajanju od mjesec dana upućen je na Odjel za kliničku citologiju radi punkcije tankom iglom. Prethodno je učinio ultrazvuk vrata te su na desnoj strani u jugularnoj regiji nađeni povećani limfni čvorovi u potpunosti izmijenjene strukture od kojih najveći mjeri 34x14 mm. Ultrazvučnim pregledom štitnjače prikazan je solidan čvor sa cističnim promjenama u gronjoj polovini desnog režnja, veličine 27x22x19 mm, a u lijevom režnju nađeno je nekoliko manjih hipoehogenih, vaskulariziranih nodusa sa kalcifikatima. PET/CT ukazuje na patološko nakupljanje FDG u limfnim čvorovima vrata, te prvenstveno ukazuje na maligni karakter istih. Iz laboratorijskih nalaza izdvaja se povišeni CEA (274.1).

## Metode

Učini se citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka limfnog čvora na vratu desno i čvora u desnom režnju štitnjače. U razmazima oba punktata nađeno je obilno malignih epitelnih stanica pojedinačno te u manjim i većim nepravilnim nakupinama, okruglih do izduženih ekscentrično položenih jezri, prisutne anizonukleoze, oskudne do srednje obilne svijetle, većinom neoštro ograničene citoplazme, mjestimice sa crvenim granulacijama. Morfološki nalaz odgovara medularnom karcinomu.



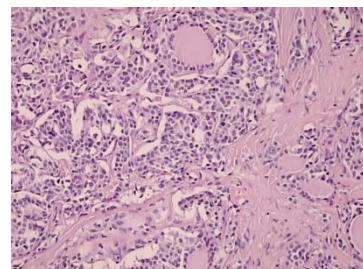
Slika 1  
Medularni  
karcinom  
štitnjače,  
MGG, 40x



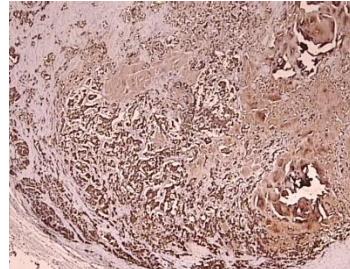
Slika 2  
Metastaza  
medularnog  
karcinoma,  
MGG, 40x

## Rezultati

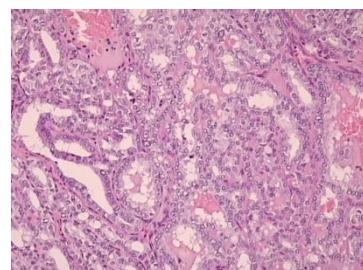
Pacijent se dalje upućuje specijalisti ORL te je hospitaliziran radi totalne tireoidektomije s disekcijom vrata desno. Histološki tumorsko tkivo u jednom režnju građeno je od atipičnih epitelnih stanica koje oblažu nepravilne folikularne prostore, ali i mjestimice vidljive resičaste formacijske s fibrovascularnom stromom, dok je tumorsko tkivo u drugom režnju građeno od tračaka i glijezda atipičnih stanica kubične do vretenaste forme, a koje su međusobno odvojene tankim tračcima fibrozne strome. Patohistološki nalaz govori u prilog papilarnog i medularnog karcinoma štitnjače, te metastatskog medularnog karcinoma.



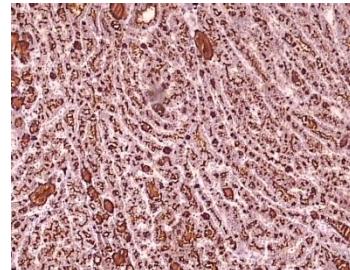
Slika 3  
Medularni  
karcinom,  
HE, 20x



Slika 4  
Medularni  
karcinom,  
calcitonin, 4x



Slika 5  
Papilarni  
karcinom,  
HE, 20x



Slika 6  
Papilarni  
karcinom,  
Thy, 10x

## Zaključak

Potrebna je dobra komunikacija između liječnika te multidisciplinarni pristup pacijentu u svrhu točnog postavljanja dijagnoze i adekvatnog liječenja.

**Conclusions**

Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid should be considered in any patient presenting with a thyroid mass and a medical history of renal cell carcinoma. Metastatic neoplasms to the thyroid gland are rare, however the renal clear cell carcinoma is the most frequent site of origin of thyroid metastases. It represents 12 to 34 % of all secondary thyroid tumors. Metastases to the thyroid can occur even after more than 20 years after nefrectomy (average time interval 7.5 years). Cytopathological diagnosis can be made based on typical cytomorphology coupled with immunostaining for RCC antigen.

**References**

- 1.Layfield LJ,Waisman J, Atkins KA. Metastatic tumors and lymphomas. In: Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Springer; 2010, p.153-166.
- 2.Shi JL, Zhou JQ, Li JP. Renal clear cell carcinoma with thyroid and parotid metastases: a case report. Oncology letters 2015; 10: 2617-2619.
- 3.Duggai NM, Horattas MC. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland. Endocr Pract 2008; 14:1040-1046.

**34.**

# METASTAZA SVIJETLOSTANIČNOG KARCINOMA BUBREGA U ŠITNU ŽLIJEZDU

## METASTATIC CLEAR CELL RENAL CARCINOMA TO THE THYROID GLAND

Šundov D<sup>1</sup>, Beljan Perak R<sup>1</sup>, Bogdan Pleština M<sup>1</sup>, Vrdoljak Trogrić M<sup>1</sup>, Brdar D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinički zavod za patologiju, sudska medicinu i citologiju, KBC Split, <sup>2</sup>Klinički zavod za nuklearnu medicinu, KBC Split

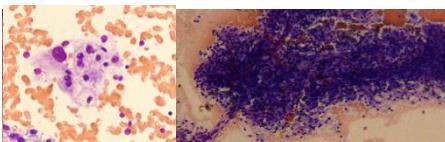
### Uvod

Metastatski tumori čine 1,4–2,5% tumora štitne žlezde. Među tumorima koji metastaziraju u štitnu žlezdu izdvajaju se karcinomi pluća, dojke, debelog crijeva, bubrega te melanom.

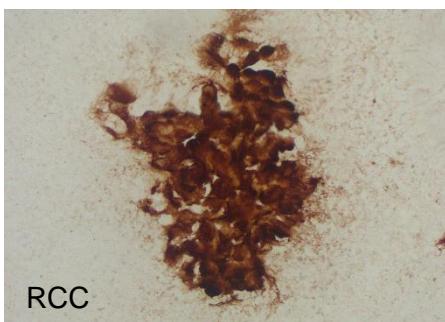
### Prikaz slučaja

- 62-godišnja žena hospitalizirana zbog simptomatske normocitne anemije i melene. Prije 13 godina nefrektomirana radi tumora bubrega. U kliničkom statusu navodi se izrazito uvećana štitna žlezda.
- Dijagnostička obrada:
  - krvareći duodenalni vrijed
  - MSCT abdomena: dvije heterogene hipervaskularne tvorbe, u loži desnog bubrega i uz glavu gušterice dorzalno. Konzultira se urolog, onkolog i abdominalni kirurg prije konačne odluke o mogućem operativnom liječenju.
  - UV štitne žlezde: u desnom režnju dva velika cistična čvora; u levom režnju hipoehogeni čvor promjera 11,5x10x12 mm; u području istmusa izoehogeni čvor veličine 24,5x20x23 mm.
  - Citološka analiza punktata čvora lijevog režnja i čvora istmusa: nakupine i tračci epitelnih stanica niskog nukleo-citoplazmatskog omjera i obilne, svijetle, dijelom sitno vakuolizirane citoplazme (MGG).
  - Imunocitokemija: tumorske stanice izrazito pozitivne na RCC, CD10, Vimentin i PAX8, a negativne na TTF-1, Tireoglobulin i CK7,

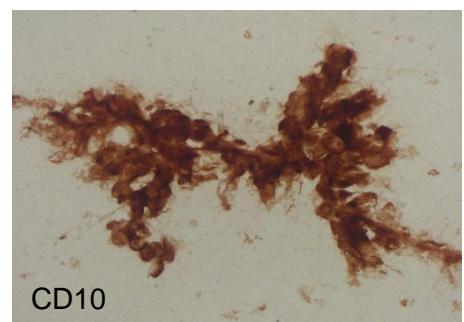
### Rezultati



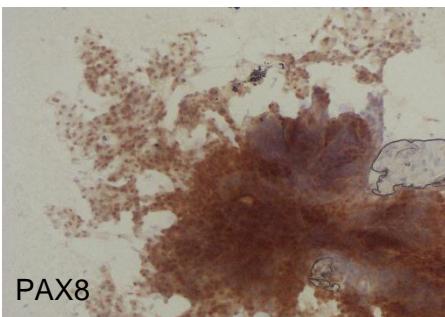
MGG



RCC



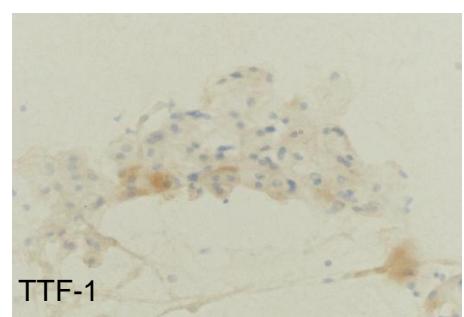
CD10



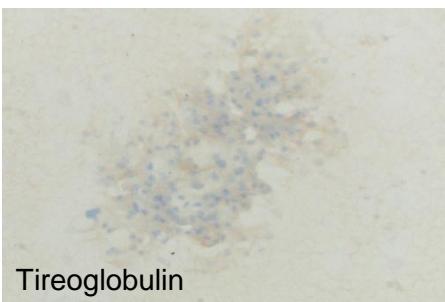
PAX8



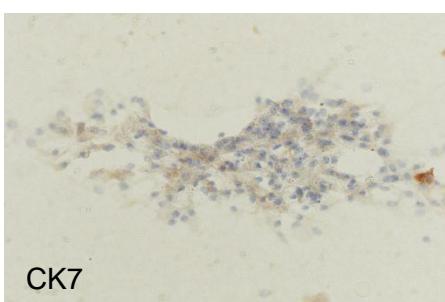
Vimentin



TTF-1



Tireoglobulin



CK7

### Zaključak

Punkcija tankom igлом uz morfološku i imunocitokemijsku analizu nezamjenjiva je dijagnostička metoda u obradi čvorova štitne žlezde, a uz anamnezu prethodne maligne bolesti važna je karika u algoritmu odluka o dalnjem liječenju.

# INTRATIREOIDNI ADENOM PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE- UZROK HIPERKALCEMIČNE KRIZE SA SMRTNIM ISHODOM

R. Šarkanji-Golub<sup>1</sup>, A. Vasilj<sup>2</sup>, B. Pigac<sup>3</sup>, S. Kojić Katović<sup>2</sup>, D. Mužinić<sup>4</sup>, S. Moslavac<sup>5</sup>

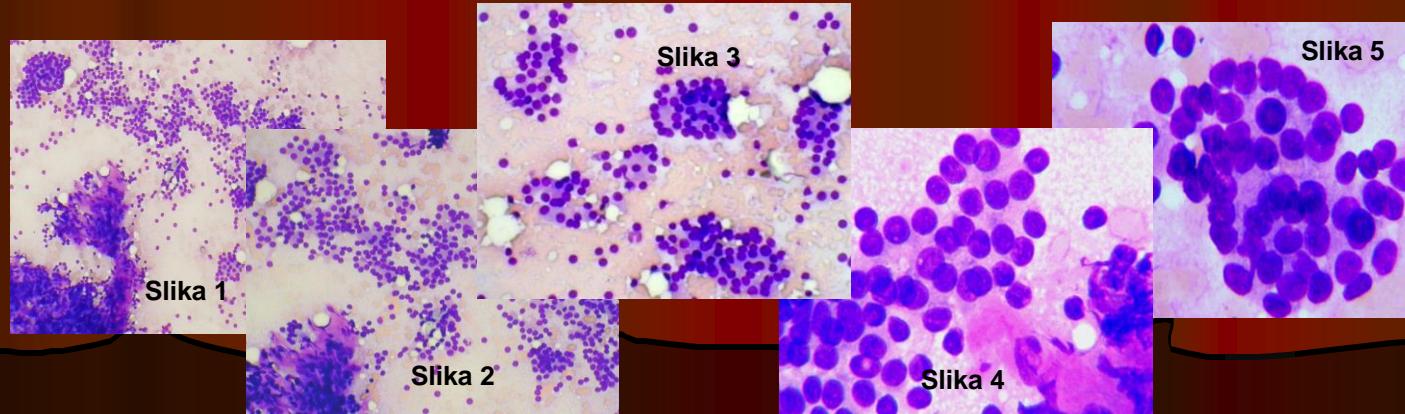
1 DZ Zagreb Centar, 2 KBC „Sestre Milosrdnice“, 3 OB Varaždin, 4 KBC „Merkur“, 5 Poliklinika „Sunce“

## UVOD

**Primarni hiperparatiroidizam** je čest uzrok hiperkalcemije sa značajnim porastom incidencije (1%) u postmenopausalnih žena. Nastaje autonomnim lučenjem paratiroidnog hormona (PTH) u solitarnom **adenomu** (85%), a vrlo rijetko u **karcinomu** paratiroidne žlijezde (0,5%)[1]. Adenomi paratiroidne žlijezde **ektopični** su u 16-25 % slučajeva, od toga oko 1% u štitnjači[2]. Posljedica povišene razine PTH u krvi ili punktatu je **hiperkalcemija** koja se klinički manifestira nespecifičnim, često blagim simptomima, dok je hiperkalcemična kriza rijetka. Smrtni ishod hiperkalcemične krize uglavnom se javlja kod karcinoma paratiroidne žlijezde, a iznimno kod adenoma[3].

## PRIKAZ SLUČAJA

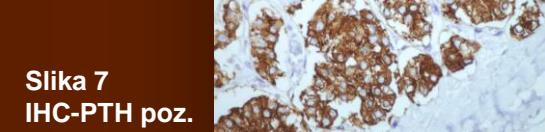
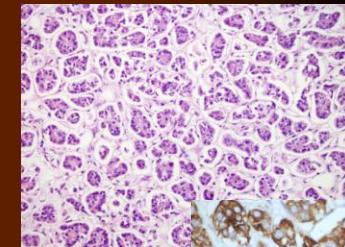
Žena u dobi od 50 godina duži niz godina liječena od **depresije, bubrežnih kamenaca, kostobolje i kroničnog umora** dolazi na UZV pregled štitnjače kojim se u donjem polu desnog režnja nađe hipoehogeni čvor dimenzija 39x29x15 mm, a scintigrafski se prikaže kao „hladna zona“. Učinjenom **citološkom punkcijom** čvora pod kontrolom UZV-a nađene su trodimenzionalne, dijelom rozetiformne skupine malih epitelnih stanica oskudne citoplazme, brojne uniformne gole jezgre te fragmenti kapilara. Na osnovi navedenog postavljena je citološka **dijagnoza folikularnog tumora, vjerojatno adenoma** (**slika 1,2,3,4,5**).



## PRIKAZ SLUČAJA

Tjedan dana prije zakazanog operativnog zahvata bolesnica umire u hiperkalcemičnoj krizi.

**Patohistološki nalaz čvora (slika 6)** u štitnjači dobivenog obdukcijom, uz dodatnu imunohistokemijsku obradu (**pozitivan PTH-slika 7**) dijagnosticira adenom paratiroidne žlijezde.



## ZAKLJUČAK

Hiperparatiroidizam se manifestira nespecifičnim, često blagim simptomima hiperkalcemije, a ektopični adenom paratiroidne žlijezde u citološkom razmazu morfološki oponaša i može se može zamijeniti s tumorima štitnjače. Pozitivan nalaz **PTH** u **punktatu** neophodan je za konačnu preoperativnu dijagnozu adenoma paratiroidne žlijezde, a pravovremeno učinjen spašava život bolesniku.

## LITERATURA

- Unusual presentation of primary hyperparathyroidism: report of three cases.  
Huang R, Zhuang R, Liu Y, Li T, Huang J. BMC Med Imaging. 2015 Jul 16;15:23. doi: 10.1186/s12880-015-0064-1.
- Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands.  
Phitayakorn R, McHenry CR. Am J Surg. 2006 Mar;191(3):418-23.
- Life-threatening intrathyroidal parathyroid adenoma.  
Dogan U, Koc U, Mayir B, Habibi M, Dogan B, Gomceli I, Bulbuluer N. Int J Clin Exp Med. 2015 Jan 15;8(1):1501-3. eCollection 2015.

## Uvod/Introduction

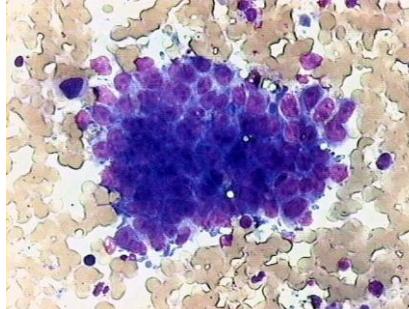
Pilomatrikom je dobroćudni tumor kožnih adneksa. Najčešće se prezentira kao solitarna bezbolna tvorba u području glave, rjeđe ekstremiteta. U postavljanju dijagnoze od pomoći je citološka pretraga, a definitivna dijagnoza se postavlja patohistološkom analizom. Terapija izbora je kompletna kirurška ekskizija, s malom vjerojatnošću lokalnog recidiva.

## Metode/Methods

- 10-mjesečno muško dojenče s bezbolnom tvorbom lijeve temporalne regije unatrag mjesec dana; povezuje se s ubodom insekta?
- lijevo temporalno vidljiva i palpabilna dobro ograničena tvorba promjera oko 1.5 cm, srednje tvrde konzistencije, djelomično pomicna, bezbolna
- učinjena je citološka punkcija tvorbe



Slika 1. Dobro ograničena, djelomično pomicna i bezbolna tvorba sljepoočne regije



Slika 2. Punktat tvorbe, May-Gruenwald-Giemsa x200 – nakupina stanica sa utiskivanjem jezgara i bazofilnim protruzijama

## Rezultati/Results

- kranogram: bez koštane destrukcije
- UVZ: hipoehogena formacija promjera 2 cm, susp. granulom?
- Citološki nalaz: pilomatrikom
- ekstirpacija tvorbe
- PHD: pilomatrikom
- bez znakova recidiva

**Citološka analiza punktata tvorbe:** brojne nakupine sitnijih stanica uz utiskivanje jezgara i bazofilne protruzije citoplazme te mjestimično oskudno ekstracelularne ružičaste supstance, nešto fagocita, limfatičnih stanica, granulocita, oskudno kalcificiranog detritusa, po koja skvama i pločasta stanica;

Dg. Pilomatrikom

## Zaključak/Conclusions

Na pilomatrikom treba misliti u diferencijalnoj dijagnozi solitarnih adneksalnih tumora u djece. Citološka analiza punktata tvorbe s nalazom primitivnih bazaloidnih stanica visokog omjera jezgre i citoplazme te bazofilnim protruzijama citoplazme, fagocita, granulocita, orijaških stanica stranog tijela, kalcifikata i detritusa upućuje na dijagnozu. Mogućnost recidiva, iako mala, postoji, te je indicirano praćenje.

## Introduction

Cytology brushing has been widely used as a method for evaluating the ocular surface and superficial cell layers in the diagnosis and follow-up of several ocular surface tumors of both epithelial and melanocytic origin. Lesions of melanocytic origin are as common as epithelial tumors and include conjunctival racial melanosis, primary acquired melanosis (PAM), secondary melanosis, nevus and melanoma.

## Case report

A 46 year old man, with an irregular pigmented lesion of the higher eyelid margin of the right eye simulating malignant tumor, was treated surgically based on the results of biopsy and diagnosed with secondary melanosis by histology 14 years ago. After 10 years the patient has returned with the same clinical picture. The eye was treated surgically and had histopathological confirmation of the melanoma in situ or atypical melanocytic hyperplasia with high risk for developing conjunctival melanoma. After three years the patient reappeared with pigmented lesion on the bulbar conjunctiva of the right eye temporal quadrant (Figure 1.). Conjunctival congestion was noted adjacent to the lesion. Left eye was normal.

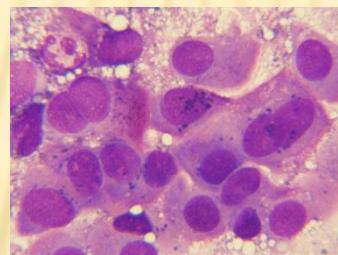


Figure 2.

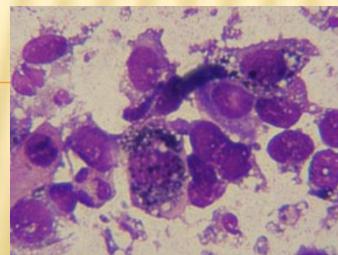


Figure 3.

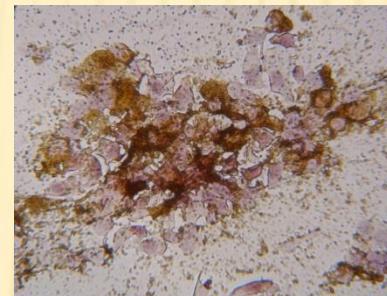


Figure 4.



Figure 1.

## Case report

There was no lymphadenopathy and systemic examination was within normal limits. Brush cytology was performed. The lesion was scraped gently with the help of sterile spatula. Smears revealed atypical melanocytic cells with an irregular nuclear chromatin pattern and the presence of large nucleoli (Figure 2 and Figure 3). Observation of mitosis and anisokaryosis in cells containing melanin were regarded as cytological features of malignancy and cytology finding suggests melanoma in situ (Figure 4).

## Conclusions

Exfoliative cytology could help ophthalmologists in clinical decision making obviate the need for more invasive biopsy procedure for primary diagnosis and diagnosis of recurrence.

## References

- Varde MA, Biswas J. Ocular surface tumors. *Oman J Ophthalmol*. 2009;2(1):1-2.
- Singh R, Joseph A, Umapathy T, Tint NL, Dua HS. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1655-9. Comment in: *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(1):157-8.

<sup>1</sup>Roberta Rubeša-Mihaljević, <sup>1</sup>Morana Dinter, <sup>1</sup>Damjana Verša-Ostojić, <sup>1</sup>Snježana Štemberger-Papić,

<sup>2</sup>Maja Novak Stroligo, <sup>2</sup>Tamara Mišljenović Vučerić, <sup>1</sup>Danijela Vrdoljak-Mozetić

<sup>1</sup>Zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, <sup>2</sup>Klinika za oftalmologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

## Uvod

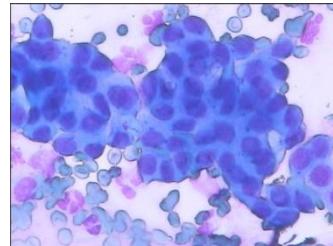
Citologija je sve više prihvaćena u oftalmologiji kao vrlo uspješna dijagnostička metoda. Citološki postupci su jednostavnji, sigurni i neinvazivni, osobito korisni u slučajevima kada samo klinički pregled nije dovoljan za postavljanje dijagnoze.

## Metode

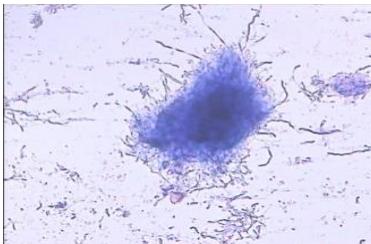
Analizirani su svi citološki uzorci pacijenata s lezijama oka ili vjeđe obrađivanih na Klinici za oftalmologiju, KBC-a Rijeka u razdoblju od jedne godine. Ukupno je analizirano dvanaest uzoraka dobivenih struganjem, metodom otiska ili aspiracijskom punkcijom. Analizirana je prisutnost ne-neoplastičnih ili neoplastičnih promjena te uspoređena citološka i histološka diagnoza.

## Rezultati

Pacijent prethodno liječen zbog melanoma konjunktive primljen je zbog papilarne izrasline na limbusu i sumnje na recidiv. U razmazima su nađene plošne nakupine poligonalnih i cilindričnih stanica s promjenama koje su upućivale na reparatornu proliferaciju epitela konjunktive. Daljnjom histološkom analizom lezija je identificirana kao granuloma pyogenicum (MGG bojanje, 400X).

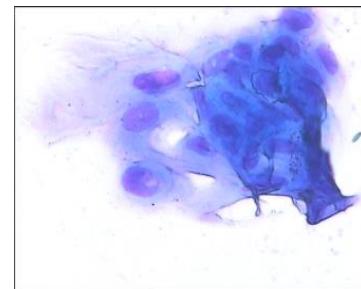
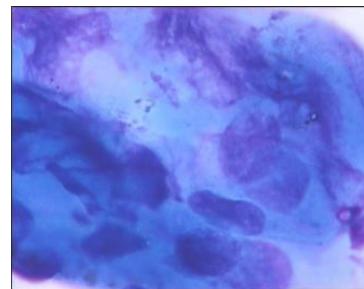
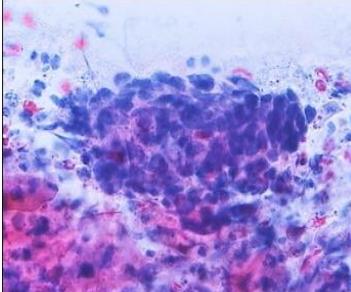
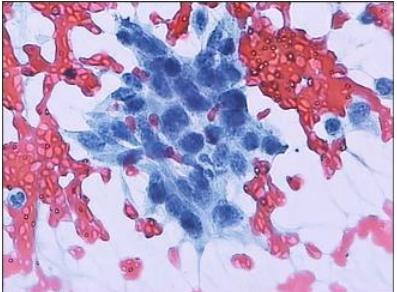


Rijedak slučaj kronične upale suzognog kanala dijagnosticiran je citološki kao aktinomikotična infekcija. U otiscima intraoperativnih uzoraka pronađene su nakupine vlaknatih mikroorganizama zrakastog perifernog rasporeda s grananjem filamenata tipičnog "woolly ball" izgleda (MGG bojanje, 400X).



Slučajevi bazocelularnog karcinoma dijagnosticirani su kao primarne lezije ili recidivi. Nađu se nakupine malih tumorskih stanica s visokim nuklearno-citoplazmatskim omjerom, fino zrnatog kromatina u plošnim ili trodimenzionalnim grupama.

(Papanicolaou bojanje, 400X).



Primarni pločasti karcinom rožnice identificiran je citološki i potvrđen histološkom analizom. Pleomorfne stanice pločastog epitela s izraženom anizokariozom, hiperkromatskim jezgrama, intenzivno bazofilne citoplazme bile su indikativne za karcinom pločastih stanica (MGG bojanje, 400x i 1000x).

## Zaključak

Citološke metode omogućuju razlikovanje benignih od malignih oftalmoloških lezija, kao i primarnih tumora od recidiva ili metastaza. Citologija je važna tijekom kliničke obrade te u praćenju bolesnika. Zbog specifičnog smještaja očnih lezija kao i mogućnosti pojavljivanja širokog spektra bolesti precizna dijagnostika zahtijeva blisku suradnju između oftalmologa i citologa.

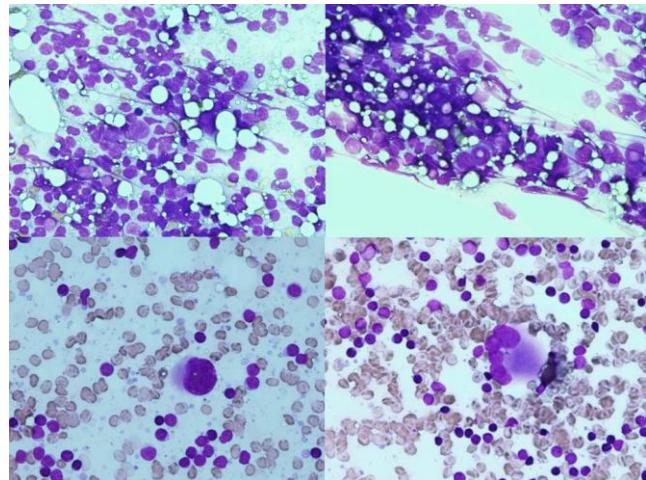
# Sarkom interdigitalnih dentritičkih stanica u intramamarnom limfnom čvoru- prikaz slučaja

<sup>1</sup>Rajković Molek Koraljka, <sup>2</sup>Lučin Ksenija, <sup>2</sup>Avirović Manuela

1. Zavod za kliničku citologiju, KBC Rijeka, 2. Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Rijeka

## Uvod

Sarkom interdigitalnih dentritičkih stanica je vrlo rijedak tumor koji se prevenstveno javlja kao solitarni tumor u limfnom čvoru, rjeđe ekstranodalno ili kao proširena bolest.

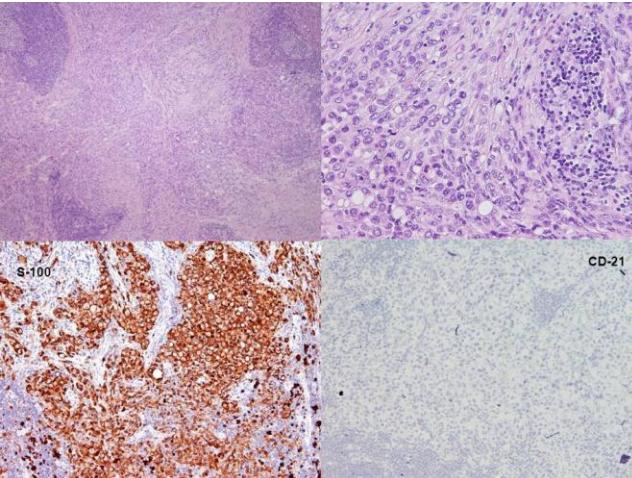


## Prikaz slučaja

Prethodno zdrava 52 godišnja bolesnica prezentirala se čvorom u aksilarnom nastavku lijeve dojke koji se pratio godinu dana ultrazvučno nakon čega je punktiran.

U punktatu se nalazilo mnoštvo limfatičnih stanica uz rijetke pojedinačne krupne polimorfne stanice hiperkromatskih jezgri, neupadljivih nukleola, obilnije svjetlobazofilne citoplazme uz po koju multinuklearnu stanicu.

Citološki nalaz glasio je limfatično tkivo uz nešto malignih stanica nejasnog porijekla.



## Zaključak

Histološki tumor jegrađen od vretenastih i dijelom od stanica epiteloidnog izgleda koje su bile panCK-, CK5/6-, CK7-, GCDFP-, GATA3-, p63-, S100+, vimentin+, HMB45-, Melan A-, WT1-, EMA žarišno+, CD10 žarišno+, SMA-, CD31-, CD34-, napsin-, TTF, calretinin-, CD1a fokalno+, CD21-, CD23-, LCA fokalno+. Morfologija i imunoprofil odgovaraju sarkomu interdigitalnih dentritičkih stanica.

Operativnim zahvatom odstranjeno je sedam limfnih čvorova od čega su tri sadržala tumorski infiltrat.

PET-CT-om se postoperativno ne nalazi metabolički aktivne proširene maligne bolesti.

Limfni čvorovi česta su mjesta citoloških punkcija pa je u slučaju nalaza malignih stanica nejasne diferencijacije potrebno pomisliti i na ovaj rijetki primarni maligni tumor limfnog čvora.

# TUMOR BLASTIČNIH PLAZMACITOIDNIH DENDRITIČKIH STANICA (LEUKEMIJSKA FAZA) BLASTIC PLASMACYTOID DENDRITIC CELL NEOPLASM (LEUKAEMIC PHASE)

Šundov D<sup>1</sup>, Pavlović A<sup>1</sup>, Srblijin J<sup>2</sup>, Kvasina Vrljičak D<sup>1</sup>, Karaman I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinički zavod za patologiju, sudsку medicinu i citologiju, KBC Split, <sup>2</sup> Odjel za patologiju, citologiju i sudsку medicinu, OB Zadar

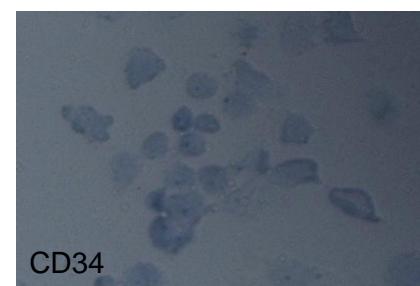
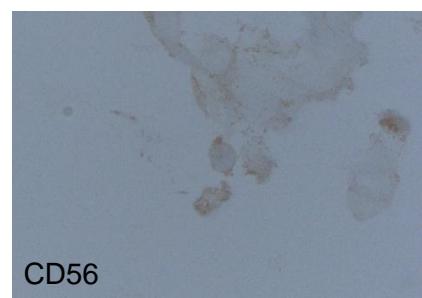
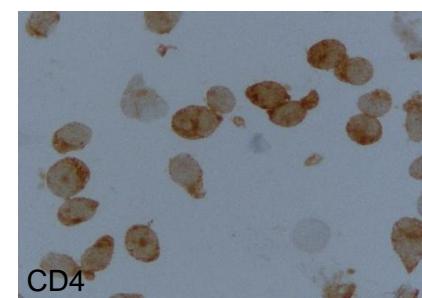
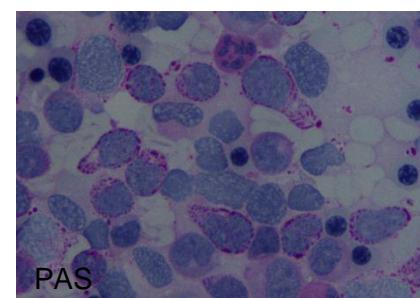
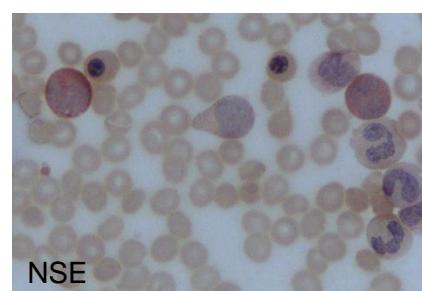
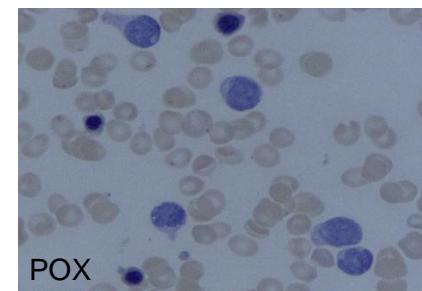
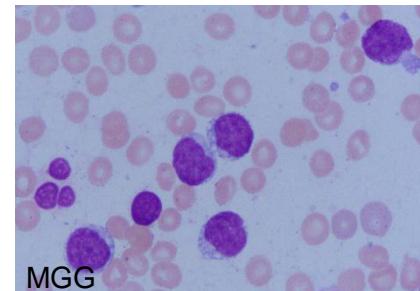
## Uvod

Tumor blastičnih plazmacitoidnih dendritičkih stanica (TBPDS) je rijedak klinički agresivan tumor nepoznate etiologije. Uz asimptomatske kožne lezije bolest zahvaća limfne čvorove, koštanu srž i perifernu krv (fulminantna leukemijska faza). U 10-20% slučajeva koegzistira ili prelazi u mijelomonocitnu ili akutnu mijeloičnu leukemiju (sekundarna leukemija).

## Prikaz slučaja

- 57-godišnji muškarac hospitaliziran zbog inspiratornog stridora, gubitka težine, noćnog znojenja te multiplih lividnih makula promjera do 2 cm po prsnom košu i trbuhi
- Iz statusa: sistemska limfadenopatija, hepatosplenomegalija, leukocitoza i trombocitopenija
- Anamneza: 2011.g. kronični mijeloproliferativni sindrom (Ph negativan, JAK 2 negativan); 2013.g. kožni TBPDS desne podlaktice bez znakova diseminacije
- Citološka analiza:
  - aspirat koštane srži: atipične, nezrele, srednje velike stanice, okruglih te dijelom nepravilnih konvolutnih jezgara, oskudne/srednje obilne, svijetlobazofilne citoplazme s mikrovakuolama, „hand mirror“ oblici (MGG); displastične promjene na megakariocitima, brojnije stanice monopoeze
  - citokemija: nezrele stanice su POX i NSE negativne, PAS pozitivne
  - imunocitokemija: CD4 pozitvne stanice, po koja CD56 pozitivna stanica, CD34, TdT i CD117 negativan
- Imunofenotipizacija: CD4+CD56+CD123+HLADR+ plazmacitoidne dendritičke stanice

## Rezultati



## Zaključak

Citomorfologija s dodatnom citokemijskom i imunocitokemijskom analizom ključna je stepenica u multidisciplinarnom pristupu i usmjeravanju daljnje obrade u dijagnostici hematoloških neoplazmi.

# CITOLOGIJA KAO DIJAGNOSTIČKI ALAT U PRIMARNOM I RECIDIVNOM TUMORU MEKOG TKIVA: SLUČAJ LEIOMIOSARKOMA SJEMENOVODA

R.Šarkanji-Golub<sup>1</sup>, A.Vasilij<sup>2</sup>, B.Pigac<sup>3</sup>, S.Kojić Katović<sup>4</sup>, I.Miše<sup>5</sup>

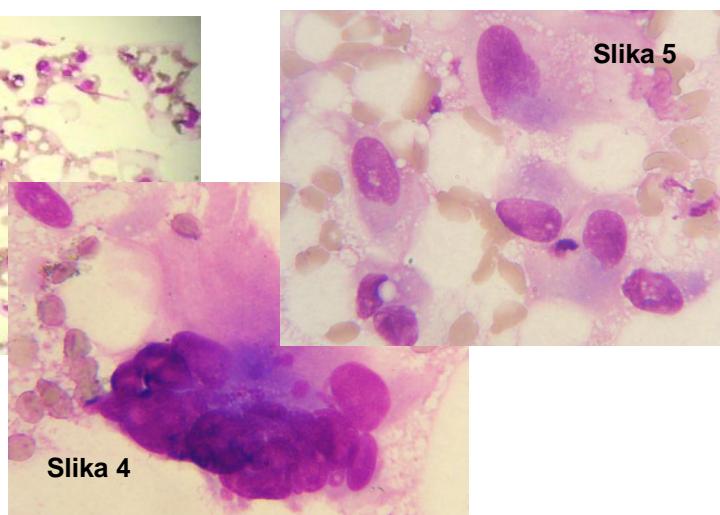
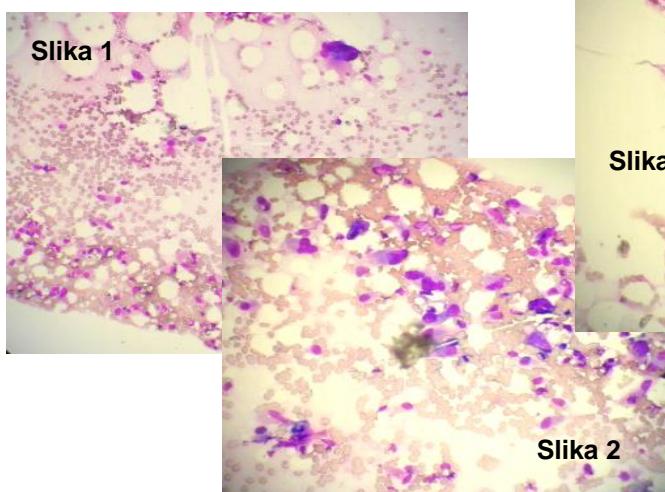
1 DZ Zagreb Centar, 2 KBC "Sestre milosrdnice", 3 OB Varaždin

## Uvod

Leiomiosarkomi su zločudni tumori porijekla glatko mišićnih stanica, a čine 5-10% svih zločudnih tumora mekog tkiva[1]. **Paratestikularni leiomiosarkomi** čine 0,8% svih sarkoma, mogu nastati u sjemenovodu, testisu ili epididimisu, a petinu njih čine leiomiosarkomi sjemenovoda. Najčešće se leiomiosarkomi sjemenovoda prezentiraju kao **skrotalna** tvorba, a vrlo **rijetko preponskom masom** [2]. **Preponske regije su sijelo različitih vrsta dobročudnih i zločudnih tumora te netumorskih tvorbi.**

## Prikaz slučaja

**Muškarac** u dobi od 41 godine dolazi zbog tvrde, bezbolne, za podlogu fiksirane **tvorbe u lijevoj preponi**. UZV nalaz opisuje hipodenznu heterogenu formaciju 39x42 mm otvorene etiologije uz vanjski preponski otvor lijevo. Učinjena je **punkcija** opisane tvorbe tankom iglom pod kontrolom UZV-a. U osrednje celularnim razmazima nađene su pojedinačne vretenaste stanice sitno vakuoliziranih citoplazmi izduženih jezgara zaobljenih rubova, mjestimice multinuklearnih i polimorfnih, uz po koju stanicu tipa osteoklasta, na osnovu čega je postavljena **citološka dijagnoza: maligni mezenhimalni tumor-sarkom (1,2,3,4,5)**. Bolesnik je operiran, a patohistološka dijagnoza glasila je leomiosarkom sjemenovoda, G2. U postupku postoperativnog praćenja citološka punkcija je u dva navrata bila negativna, a nakon četiri i pol godine od dijagnoze citološkom punkcijom dijagnosticiran je lokalni recidiv osnovne bolesti.



## Zaključak

Citološka dijagnoza malignog mezenhimalnog tumora u slučaju našeg bolesnika omogućila je adekvatni i pravovremeni terapijski postupak čime se potvrđuje nezaobilazno mjesto citološke dijagnostike primarnih i sekundarnih tumora preponske regije.

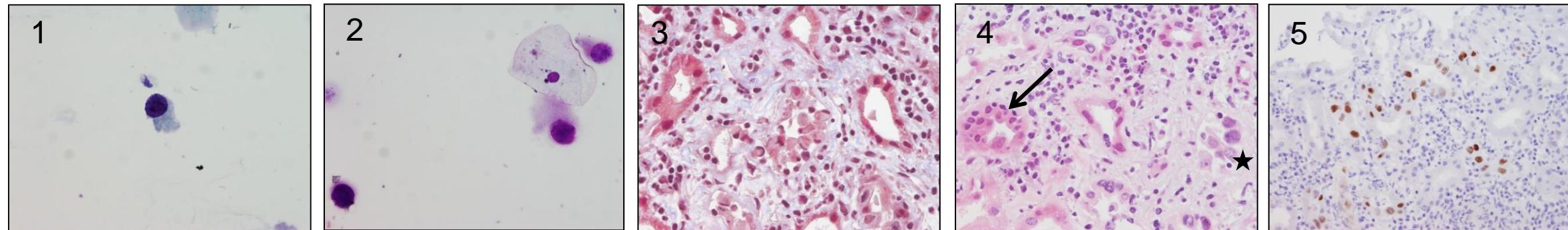
## Literatura

1. Leiomyosarcoma of the spermatic cord: case report and literature review. Dangle P, Basavaraj DR, Bhattacharai S, Paul AB, Biyani CS. Can Urol Assoc J. 2007 Mar;1(1):55-8.
2. A rare case of paratesticular leiomyosarcoma Moloney J, Drumm J, Fanning DM. Clin Pract. 2012 Feb 14;2(1):e29. doi: 10.4081/cp.2012.e29. eCollection 2012 Jan 1.

Uvod: Imunosupresivno liječenje je rizik za pojavu oportunitističkih infekcija u bolesnika s transplantiranim bubregom. Polioma virusna nefropatija uzrokovana BK virusom predstavlja jednu od značajnijih infektivnih komplikacija i uzroka gubitka transplantata s prevalencijom od 1-10%. Dijagnoza se temelji na otkrivanju virusa ili njegovih učinaka u urinu, krvi i bubrežnom tkivu. U novije vrijeme, kombinacija ranog otkrivanja, dijagnostike i liječenja daje bolje rezultate u preživljavanju presatka.

Cilj: Prikazati ulogu citologije urina koja ukazuje na rizik od moguće polioma virusne infekcije transplantata s potrebom daljnje dijagnostike.

Prikazan je slučaj 49-godišnje pacijentice s transplantatom bubrega starim 11 mjeseci bioptirane zbog poremećaja funkcije presatka s uputnom dijagnozom recidivirajućih uroinfekcija ili moguće krize odbacivanja. Citološki nalaz „decoy“ stanica u urinu (slika 1 i 2) sa sumnjom na BKV nefropatiju dobio je potvrdu u bioptičkom uzorku (slika 3 i 4), testiranom imunohistokemijski s pozitivnom nuklearnom reakcijom za SV40 u brojnim jezgrama tubularnih stanica (slika 5).



“Decoy” stanice u sedimentu urina obojane po Papanicolaou (x40) (1) i MGG metodom (x40) (2). Karakteristične citopatske promjene u inficiranim stanicama (3) u vidu odljuštenja epitela tubula u lumen (Masson ,x 100), pa se te stanice mogu naći u urinu, (4) kao stanice krupnih jezgara s inkluzijama (zvjezdica). Prisutan je i tubulitis (strelica) koji diferencijalno dijagnostički predstavlja problem prema odbacivanju presatka (HE, x100). Pozitivna imunohistokemijska reakcija u jezgrama tubularnih stanica za protutijelo SV40 (5) dokazuje polyoma virusnu infekciju (IH, x100).

## Zaključak/Conclusions

Citodijagnostika urina kao neinvazivna pretraga je nezaobilazna metoda rane dijagnostike i praćenja u ovom poremećaju funkcije transplantata.

## Uvod/Introduction

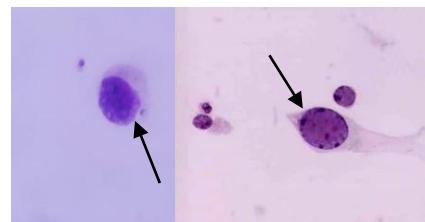
Infekcija s poliomavirusom (PV) događa se najčešće već u djetinjstvu, tako da 97% odrasle populacije ima protutijela na PV. Virus ostaje latent u sluznici mokraćnog mjeđura, bubrega i drugih organa. Nakon reaktivacije PV ili superinfekcije najčešće se u urinu nalaze stanice s citopatskim promjenama jezgre – PVS ili DC stanice (*od engl. decoy cells*) te često i simptomi hemoragičnog cistitisa (HC). PVS se nalaze u urinu u 0,3% opće populacije, u 3% trudnica i dijabetičara i u 10-23% imunosuprimiranih bolesnika (onkološki bolesnici, bolesnici s transplantacijom organa). Zbog izrazite atipije PVS se ponekad mogu zamijeniti s tumorskim stanicama.

**Cilj rada** je bio analizirati citomorfologiju urina i SV40 antigen PV u bolesnika s citomorfološkim znacima PV infekcije u urinu.

## Ispitanici i metode/Patients and methods

U 16 bolesnika citomorfološki je analiziran sediment urina nakon **Pappenheim** i **imunocitokemijskog bojenja** (primarno protutijelo za SV40 antigen PV i EnVision-peroksidaza sistem za detekciju primarnog protutijela).

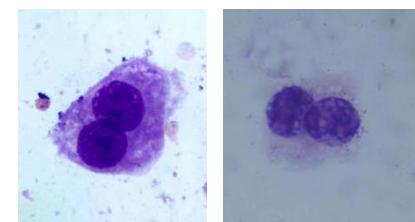
## Rezultati/Results



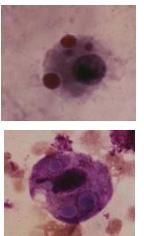
Slika 1/Figure 1. PVS-I;  
Pappenheim i Papanicolaou  
x1000



Slika 2/Figure 2. PVS-II;  
Pappenheim x1000



Slika 3 i 4 /Figure 3 i 4. PVS-III- lijevo  
i PVS-IV-desno; Pappenheim x1000



Slike 5 i 6/Figure 5 i 6



Slika 7/Figure 7.



Slika 8/Figure 8.

## Rezultati/Results

PVS su nađene u 1,9% naših bolesnika (16 od 859) tijekom 3 mjeseca. U svih 16 bolesnika nađene su najčešće i najspecifičnije **PVS tipa I** (velika, hiperkromatska jezgra s "dvostrukom membranom" jer se intranuklearne inkluze nalaze gotovo u cijeloj jezgri okružene s tankim rubom svjetlike nukleoplazme-strelice, **slika 1**), u 3 bolesnika nađena je po koja **PVS tipa IV** (vezikularna jezgra s mjestimice nakupinama kromatinu, **slika 4**), a samo u po jednog bolesnika nađena je po koja **PVS tipa II** (velike inkluze u jezgri- poput inkluzija citomegalovirusa, **slika 2**) i **PVS tipa III** (hiperkromatske jezgre s grubo zrnatim kromatinom, često bi i multinukelarne, **slika 3**). Stalice urotela s malom jezgrom i **citoplazmatskim inkluzijama** (eozinofilne u Papanicolaou i bazofilne u Pappenheim bojenju) koje se ponekad nalaze uz PVS **nisu nađene** u naših bolesnika (**slike 5,6**). U svih 16 bolesnika granulociti nisu bili brojni, 6 bolesnika imalo je eritrocituru, a samo 2 bolesnika su imala teže simptome cistitisa i hematuriju. U 4 bolesnika analiziran je SV40 antigen u urinu nakon imunocitokemijskog bojenja i u samo jednog bolesnika s HC liječenog kemoterapijom zbog tumora pluća bio je izrazito pozitivan SV40 antigen u jezgrama PVS i dijelom u citoplazmi stanica (**slike 7,8**).

## Zaključak/Conclusions

Prepoznavanje PVS i analiza SV40 omogućuju citomorfološku dijagnostiku PV cistitisa te također izbjegavanje pogrešne dijagnoze tumorskih stanic. Dobro je citomorfološki nalaz PVS te pozitivan nalaz za SV40, kao i svaku sumnju na PV cistitis potvrditi molekularnom analizom koja je zlatni standard dijagnostike PV infekcije.

**ZAHVALA** na tehničkoj podršci: Vanji Humar, Anti Klariću, Kati Nikić, Milici Novina

# Dijagnostička vrijednost citologije urotrakta u KBC Osijek prije „Pariške klasifikacije“

**Valerija Miličić, Ivana Prvulović, Iva Mardešić, Igor Tomašković, Tea Zelić, Vjenceslav Martinek**

Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska, Medicinski fakultet Osijek

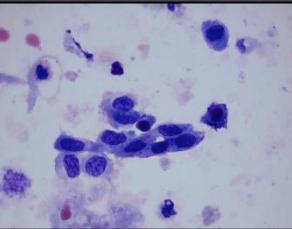
## Uvod

Citologija urina kao neinvazivna dijagnostička metoda ima važno mjesto u otkrivanju lezija urotrakta. S visokom osjetljivošću detektira *high grade* tumore, no propušta velik broj *low grade* tumora, zbog njihove monomorfnosti i odsutnosti morfoloških kriterija malignosti, a isti, iako imaju nizak rizik za progresiju, nisu potpuno benigni i imaju sklonost ponovnom javljanju. Na tragu svih tih ograničenja citomorfologije, a zbog njenih brojnih prednosti (cijena, mogućnost detekcije promjena od čašice do uretre, mogućnost ponavljanja te prihvatljivost za pacijenta) cilj ove studije bio je utvrditi dijagnostičku vrijednost urinarne citologije ovisno o stupnju diferenciranosti tumora te odrediti korelaciju citološke i histološke dijagnoze ovisno o izgledu tumora (flat ili papilarna neoplazma) i prisustvu/odsustvu invazije.

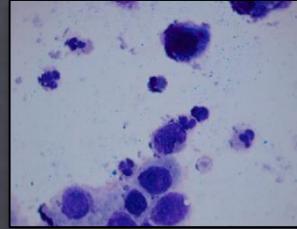
## Materijal i metode

Retrospektivnom je studijom obuhvaćeno 10.717 pacijenata u kojih je na Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijeku u devetogodišnjem razdoblju učinjen citološki pregled urina. Nalazi su klasificirani u tri dijagnostičke kategorije: benigno, diskariotične stanice te suspektno/maligno.

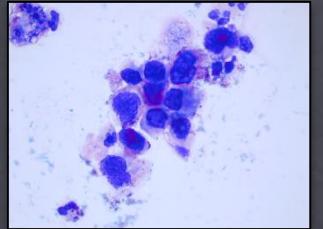
Citološki nalazi koji opisuju atipične stanice urotela nisu izdvojeni kao posebna dijagnostička kategorija, budući da isti odgovaraju reaktivnim promjenama urotela i svrstani su u benignu kategoriju. Patohistološki nalazi (ukupno 283) učinjeni su na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsку medicinu KBC Osijek i opisani u skladu s Koncenzusnom klasifikacijom urotelialnih neoplazmi WHO/ISUP 1998.



Slika 1.  
Diskariotične stanice  
urotela, May-Grunwald-  
Giemsa, x400



Slika 2.  
Maligne urothelialne  
stanice, May-Grunwald-  
Giemsa, x400



Slika 3.  
Maligne urothelialne  
stanice, May-Grunwald-  
Giemsa, x400

## Rezultati

Osjetljivost citologije za otkrivanje *high grade* lezija iznosi 84%, specifičnost 99,7%, a pozitivna prediktivna vrijednost 77,1%. Ispravno prepoznato malignim je 97,4% flat lezija, a u 2,6% slučajeva opisane su diskariotične stanice.

Papilarne *low grade* neinvazivne lezije nisu prepoznate u 86,4% slučajeva. Citološki je otkriveno 87,7% invazivnih i 29,8% neinvazivnih lezija (što govori u prilog da citologu pri postavljanju maligne dijagnoze odluku značajno olakšava prisustvo maligne dijateze uz postojanje kriterija za malignost na samim stanicama urotela).

## Zaključak

Rezultati potvrđuju visoku dijagnostičku vrijednost urinarne citologije za *high grade* lezije, bolju korelaciju citološke i histološke dijagnoze kod flat lezija u odnosu na papilarne lezije, te kod invazivnih lezija u odnosu na neinvazivne.

## Uvod

Osnovna uloga citološke analize sedimenta urina je detekcija urotelnih karcinoma visokog gradusa. U svrhu standardizacije nazivlja u urološkoj citologiji uvedena je Pariška klasifikacija citologije urina prema kojoj se citološki nalazi svrstavaju u 7 kategorija.

Kategorija atipičnih urotelnih stanica (AUC) obuhvaća:

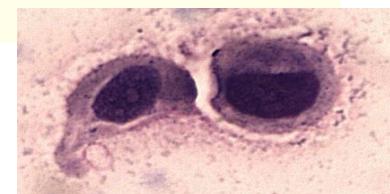
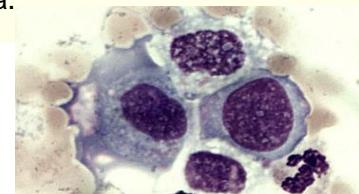
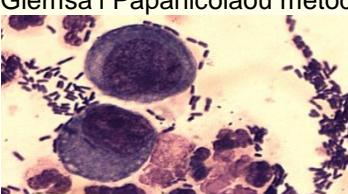
1. Ne-degenerirane i ne-superficialne urotelne stanice s N/C omjerom  $>0.5$  i jednim od sljedećih kriterija: a) blaga do umjerena hiperkromazija, b) nepravilne jezgrine membrane ili c) nepravilan, grudasti kromatin
2. Degenerirane ne-superficialne urotelne stanice s visokim N/C omjerom i hiperkromazijom, izraženim degenerativnim promjenama jezgara i/ili inkompletnom citoplazmom

Učestalost nalaza atipičnih urotelnih stanica varira od 2-30%, a rizik za nalaz karcinoma je 8-35% u pacijenata s nalazom atipičnih urotelnih stanica u urinu.

CILJ: Odrediti učestalost nalaza atipičnih urotelnih stanica u citološkim uzorcima urina, utvrditi njihov značaj usporedbom s patohistološkim nalazima i nalazima urološke dijagnostičke obrade, te revidirati postojeće citološke nalaze u skladu s Pariškom klasifikacijom citologije urina.

## Materijali i metode

Proveli smo retrospektivnu studiju analizom računalne baze podataka i revizijom citoloških uzoraka sedimenta urina uzetih kroz tri dana u O.B. „Dr. J. Benčević”, Slavonski Brod tijekom 2015.g. u kojima su nađene atipične i maligne urotelne stanice. Uzorci su bojani May-Grünwald-Giemsa i Papanicolaou metodama.



Slika 1. Citološki nalaz: Upala i teška atipija. MGG 100x  
Daljnja obrada: Negativno na urotelni karcinom.

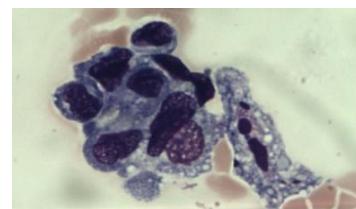
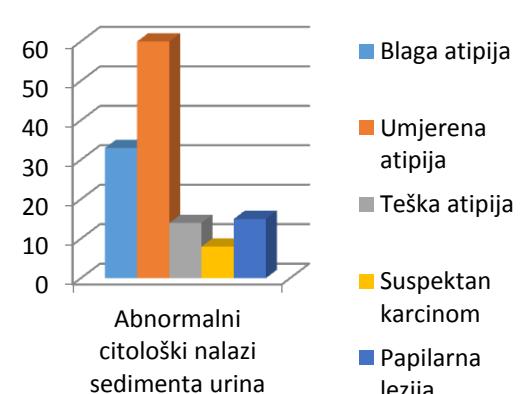
Slika 2. Citološki nalaz: Teška atipija. MGG 100x  
Daljnja obrada: Negativno na urotelni karcinom. Nefrolitijaza.

Slika 3. Citološki nalaz: Karcinom urotela. MGG 100x  
PHD: Invazivni urotelni karcinom visokog gradusa.

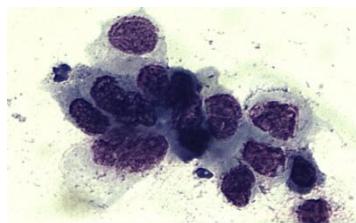
## Rezultati

Tijekom 2015.g. učinjena je citološka analiza 1467 uzoraka spontano izmokrenog urina i 13 uzoraka separativnih urina iz uretera, kod ukupno 1209 pacijenata. Maligne stanice nađene su u 60 uzoraka, što je patohistološki potvrđeno u 42 (70%) slučaja. Udio nalaza abnormalnih stanica urotela, ali bez sigurnih znakova maligniteta iznosio je 8.78%, od kojih je u 20.8% slučajeva daljnjom dijagnostičkom obradom potvrđen karcinom. U 33 uzorka citološkom analizom nađena je blaga atipija ili diskarioza stanica urotela, a u 3 pacijenta je potvrđen karcinom. U 82 uzorka je nađena umjerena atipija, teža atipija ili suspektni karcinom, koji je potvrđen u 23 slučaja (28.05%). Od 15 uzoraka u kojima je citološki utvrđena papilarna proliferacija stanica urotela, kod samo jednog pacijenta je patohistološki verificiran karcinom.

Revizijom citoloških nalaza atipičnih urotelnih stanica ( blaga, umjerena i teška atipija) i reklasifikacijom prema kriterijima Pariške klasifikacije, u 62 uzorka (4.19%) nađene su AUC, a daljnjom obradom je kod 20 pacijenata (32.26%) nađen karcinom.



Slika 4. Cit.nalaz: Teška atipija. MGG 100x  
PHD: Invazivni papilarni karcinom visokog gradusa



Slika 5. Cit.nalaz: Teška atipija. MGG 100x  
PHD: Invertirani papilom

## Zaključak

Učestalost nalaza atipičnih urotelnih stanica u citološkim uzorcima urina u našem laboratoriju u skladu je s podacima iz svjetske literature. S ciljem poboljšanja usmjerenja daljnje dijagnostičke obrade i liječenja pacijenata, bilo bi korisno prilagoditi terminologiju Pariškoj klasifikaciji citologije urina.

# Citologija u dijagnostici papilarnih *low grade* lezija

<sup>1</sup>Iva Mardešić, <sup>2,3</sup>Valerija Miličić, <sup>4</sup>Ivana Prvulović, <sup>2,5</sup>Igor Tomašković, <sup>6</sup>Iva Bobuš, <sup>2</sup>Tea Zelić

<sup>1</sup>Odjel za patologiju i citologiju, OB Vinkovci, Vinkovci, Hrvatska, <sup>2</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Osijeku, Osijek, Hrvatska,

<sup>3</sup>Klinički zavod za kliničku citologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska, <sup>4</sup>Odjel za patologiju i citologiju, OB J. Benčević, Slavonski Brod, Hrvatska

<sup>5</sup>Klinika za urologiju, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska, <sup>6</sup>Klinika za tumore, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

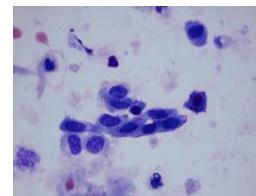
## Uvod

Citologija urina kao neinvazivna dijagnostička metoda ima važno mjesto u otkrivanju lezija urotrakta. S visokom osjetljivošću detektira *high grade* tumore, no propušta velik broj *low grade* tumora, zbog njihove monomorfnosti i odsutnosti morfoloških kriterija malignosti, a isti, iako imaju nizak rizik za progresiju, nisu potpuno benigni i imaju sklonost ponovnom javljanju.

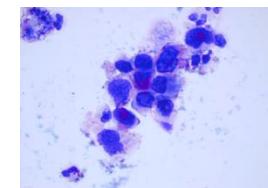
Cilj ove studije bio je utvrditi udio citološki ispravno dijagnosticiranih papiloma te *low grade* karcinoma urotrakta u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijek te Odjelu za patologiju i citologiju OB Vinkovci tijekom 2015. godine te učiniti reviziju dostupnih uzoraka uvažavajući kriterije *Pariške klasifikacije* za urinarnu citologiju.

## Metode

Retrospektivnom je studijom obuhvaćeno 30 ispitanika kojima je tijekom 2015. godine na Zavodu za citologiju KBC Osijek i Odjelu za citologiju OB Vinkovci učinjen pregled urina te je zatim tijekom cistoskopije uzet uzorak za patohistološku verifikaciju i utvrđena papilarna lezija urotrakta (papilom, papilarna neoplazma niskog malignog potencijala—PUNLMP, *low grade* neinvazivni papilarni karcinom—LGniPUC ili *low grade* papilarni invazivni karcinom—LGPUC).



Slika 1.  
Diskariotične stanice urotrakta,  
May-Grunwald-Giemsa, x400



Slika 2.  
Maligne stanice urotrakta,  
May-Grunwald-Giemsa, x400

## Rezultati

Citološkim pregledom urina nije uočeno ukupno 25 (83%) papilarnih lezija urotrakta (4 papiloma, 2 PUNLMP, 18 LGniPUC, 1 LGPUC), a dijagnosticirano je samo 5 lezija. Citološki suspektnim opisani su 1 PUNLMP i 2 LGniPUC, a malignim 2 LGniPUC. Revizijom dostupnih uzoraka nisu uočeni propusti u postavljanju citološke dijagnoze.

## Zaključak

Rezultati potvrđuju već poznatu insuficijentnost citologije u dijagnostici *low grade* lezija urotrakta, ali to ne umanjuje ulogu citologije urina u zbrinjavanju uroloških bolesnika obzirom da je ona jedina neinvazivna metoda za detekciju *high grade* urotelijalnih karcinoma, što ostaje njezina prednost. Budući da su revizijom sve negativne dijagnoze potvrđene potrebno je uložiti dodatni napor za pronalaženje adekvatnijeg načina pripreme uzorka koji bi pridonijeo celularnosti uzorka te eventualno na taj način utjecao na povećanje osjetljivosti citologije u detekciji *low grade* lezija.

## CERVICAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA METASTATIC TO URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Andreja Legen<sup>1</sup>, Helena Gutnik<sup>1</sup>, Margareta Strojan Fležar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Korytkova 2, SI- 1000 Ljubljana, Slovenia

### Conclusions

Primary SCC of the urinary bladder is rare, on the other hand cervical SCC may invade the wall of the urinary bladder and it is impossible to separate the two tumors on the basis of cell morphology

The biomarker p16 which is widely used to confirm the HPV related SCC of cervix uteri is of no help in such cases because many primary urinary bladder SCCs express p16 unrelated to HPV infection. So careful evaluation of clinical history is necessary to establish the right diagnosis.

### References

1. Riley E Alexander, Yingchuan Hu, Jennifer B Kum, et al. p16 expression is not associated with human papillomavirus in urinary bladder squamous cell carcinoma. *Modern Pathology* (2012); **25**; 1526–1533.
2. S Youshya, K Purdie, J breuer, et al. Does human papillomavirus play a role in the development of bladder transitional cell carcinoma? A comparison of PCR and immunohistochemical analysis. *J Clin Pathol* 2005; **58**: 207-210.
3. N Lagwinski, A Thomas, A Stephenson, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: A Clinicopathologic Analysis of 45 Cases. *American Journal of Surgical Pathology* 2007; **31**, 12; 1777-1787.
4. R Klaes, T Friedrich , D Spitkovsky, et al. Overexpression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int. J. Cancer* 2001; **92**, 276–284.

# QUANTITATIVE REAL-TIME PCR (qPCR) microRNA PROFILING

**Kardum Paro MM<sup>1</sup>, Mandac Rogulj I<sup>2</sup>, Ostojić Kolonić S<sup>2</sup>, Hoareau- Aveilla C<sup>3,4</sup>, Quelen C<sup>3,4</sup>, Brousset P<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Merkur University Hospital,

<sup>2</sup> Department of internal Medicine Merkur University Hospital

<sup>3</sup> Université de Toulouse-UPS and Centre National de La Recherche Scientifique, Toulouse, France

<sup>4</sup> IUC-T-Oncopole. Laboratoire d' Anatomie cytologie Pathologiques, Toulouse, France



## Introduction

MicroRNAs (miRNAs) circulate in a highly stable, cell-free form in the blood. Their profiling either in human serum or plasma could be clinically useful in noninvasive molecular diagnostic tumor testing. Prerequisite for developing circulating miRNA-based diagnostics is the ability to measure miRNAs with sufficient sensitivity and efficiency to be clinically effective. Aim of the study was to establish clinically effective miRNA profiling using TaqMan based qPCR platform.

## Material and Methods

TaqMan based qPCR profiling for diagnostic purposes was developed in conjunction with Université de Toulouse UPS and Centre National de La Recherche Scientifique. miRNA profiling was done in a molecular laboratory accredited according ISO 15189. From human plasma (4 healthy volunteers and 18 MDS patients) purification (miRNeasy Serum/Plasma Kit, Qiagen) reverse transcription (miScript II RT Kit, Qiagen) and qPCR miRNAs profiling (miScript SYBR Green PCR Kit/Custom miScript miRNA PCR Arrays, Qiagen; ABI 7300, Applied Biosystems) were done. Sample preparation was monitored by miRNeasy Serum/Plasma Spike-In Control (Qiagen). miRNA RT control assay (miRTC) and positive PCR control (PPC) were also used to determine the presence of RT and PCR inhibitors. Data normalization (cell-miR-39-3p) and data analysis (web-based software) were done according to the manufacturer instructions (Qiagen).

## Results

Each miScript miRNA PCR Array has been verified by the producer to ensure dynamic range/sensitivity. The calculated R<sup>2</sup> was 0,913 and slope -2,998. No statistically significant differences of miRNAs expression levels between healthy volunteers and MDS patients were observed. In MDS all miRNAs were up regulated, but not over 2-fold change of healthy volunteers.

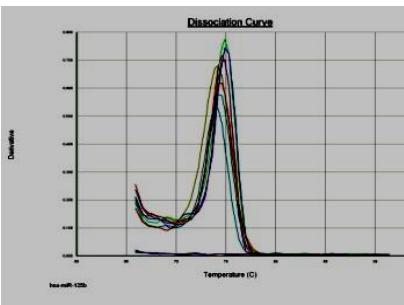


Figure 1. Dissociated curves with a single peaks indicated presence of specific amplification products without primer dimers.

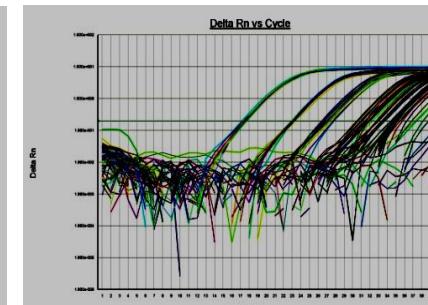


Figure 2. The same baseline settings across all qPCR runs allowed comparison of results. With the recommended Ct cut-off set at 35 qPCR reproducibility and RT efficiency were satisfactory.

Table 1. qPCR data analyzed according the  $\Delta\Delta Ct$  method .

Gene Symbol	AVG $\Delta Ct$		2 $^{-\Delta Ct}$		Fold Change	Fold Up- or Down-Regulation	
	MDS	Control Group	MDS	Control Group		MDS / Control	MDS / Control
hsa-miR-125a	6.56	7.34	0.010615	0.006162	1.72	1.72	0.518396
hsa-miR-99b	6.72	7.24	0.009519	0.006638	1.43	1.43	0.262586
hsa-miR-126	4.12	4.61	0.057401	0.040950	1.40	1.40	0.402456
hsa-miR-125b	6.63	6.15	0.010089	0.014106	0.72	-1.40	0.122720
cel-miR-39	0.00	0.00	1.000000	1.000000	1.00	1.00	0.000000

## Conclusions

Proper qPCR controls and data normalization eliminated technical differences that may be due to miRNA quality. Although this preliminary results are in concordance with the literature, in the future some additional miRNAs should identify real small changes in miRNA expression levels that could be useful for diagnostic purposes in MDS.