24. *Cvijetić S, Colić Barić I, Bolanča S, Jureša V, Dekanić Ožegović D.* Ultrasound bone measurement in children and adolescents; correlation with nutrition, puberty, anthropometry and physical activity. J Clin Epidemiol 2003;56:591–7.
25. *Grazio S, Koršić M.* Unos dijetalnog kalcija i prevalencija deformacija kralježaka u uzorku starije populacije. Liječ Vjesn 2003;125:117–124.
26. *Grazio S.* Utjecaj fizičke i sportske aktivnosti na osteoporotske deformacije kralješaka. Reumatizam 2002;49:10–19.
27. *Grazio S, Koršić M, Jajić I.* Effects of smoking and alcohol consumption on vertebral deformity in the elderly – an epidemiological study. Coll Antropol 2005;29:315–20.
28. *Navez-Diaz M, O'Neill TW, Silman AJ.* European Vertebral Osteoporosis Study Group. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. Osteoporosis Int 1997;7:65–71.
29. *Krpan D, Lajtman Z, Erceg I, Ivkošić A.* Renal osteodistrophy based on bone histomorphometry: 20 years of experience. Dial Transpl 2004; 33:476–81.

p53, bcl-2 i Ki-67 U DIJAGNOSTICI INZULARNOG KARCINOMA ŠTITNJAČE
Prikaz bolesnika s pregledom literature

P53, BCL-2 AND Ki-67 IN THE DIAGNOSIS OF INSULAR THYROID GLAND CANCER
Case report with a review of literature

IRENA NOVOSEL, STELA BULIMBAŠIĆ, VESNA RAMLJAK, BOŽICA MATKOVIĆ, DANIJEL DOŠEN, VIKTOR ŠEPAROVIĆ*

Deskriptori: Tumori štitnjače – dijagnostika, patologija; Karcinom – dijagnostika, patologija; Ki-67 antigen – analiza; Proto-onkogeni proteini C-bcl-2 – analiza; Tumorski supresorski protein p53 – analiza

Sažetak. Prikaz opisuje prvi slučaj inzularnog karcinoma štitnjače zabilježen u hrvatskoj medicinskoj literaturi. Bolesnica u dobi od 71 godine primljena je u bolnicu zbog simptoma inspiratornog stridora. Kliničkim pregledom utvrdila se ekspanzivna tumorska masa. Ultrazvučno navođena citološka punkcija upućivala je na anaplastični karcinom te je učinjena totalna tiroidektomija. Patohistološka analiza H/E biopsija otkrila je tumorsku masu karakterističnog inzularnog načina rasta monomorfnih tumorskih stanica. Imunohistokemijska analiza potvrdila je dijagnozu difuzno pozitivnom reakcijom na tireoglobulin, fokalnom na ttf-1 te oskudnom na citokeratin, dok su kalcitonin, FVIII, CD34 i LCA bili jasno negativni. p*53* i *bcl-2* pokazali su izražajnost u 35,9% odnosno 85% tumorskih stanica. Proliferacijski indeks za *Ki-67* iznosio je 4,19. Na temelju svog istraživanja preporučujemo paletu imunohistokemijskih pretraga za dijagnozu inzularnog karcinoma. Čak i kad je djelomično prisutan, inzularni karcinom trebao bi biti spomenut u patohistološkom izvješću zbog prognostičkog značenja za bolesnika.

Descriptors: Thyroid neoplasms – diagnosis, pathology; Carcinoma – diagnosis, pathology; Ki-67 antigen – analysis; Proto-oncogene proteins C-bcl-2 – analysis; Tumor suppressor protein p53 – analysis

Summary. The report covers the first case of insular thyroid cancer recorded in Croatian medical literature. A 71-year old female patient presented to our hospital with symptoms of inspiratory stridor. Clinical examination disclosed an expansive tumor mass. US guided FNA indicated anaplastic cancer and total thyroidectomy was accordingly indicated. Pathohistological analysis of H/E biopsies disclosed a tumor mass with a characteristic insular growth pattern of monomorphic tumor cells. Immunohistochemical analysis confirmed diagnosis by a diffuse positive reaction to thyreoglobulin, focally to TTF-1, and scant to cytokeratin, while calcitonin, FVIII, CD34 and LCA were clearly negative. *P53* and *bcl-2* were expressed in 35.9% and 85% of tumor cells, respectively. The proliferation index for *Ki-67* was 4.19. According to our survey we suggest a panel of immunohistochemistry for diagnosing insular cancer. Even if partly present, insular cancer should be mentioned in the pathohistological description because of its prognostic meaning.

Liječ Vjesn 2006;128:264–267

Inzularni karcinom je rijedak tumor štitnjače s učestalošću javljanja od 4 do 7% i ekstratiroidnom ekspanzijom u 59% pacijenata. Češće se opisuje u ženskoj populaciji dobi od 34 do 76 godina.[1] Čini se da su slabo diferencirani karcinomi štitnjače uobičajeniji u pojedinim dijelovima Europe, osobito u Italiji, te Južnoj Americi, nego npr. u Sjedinjenim Državama.[2]

Kao zaseban tumorski entitet prvi put je opisan 1984. kada Maria Louisa Carcangiu sa suradnicima uvodi pojam »inzularni« karcinom nastojeći istaknuti histološku karakteristiku u

* **Odjel za patologiju, Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak** (Irena Novosel, dr. med.), **Odjel za patologiju, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Stela Bulimbašić, dr. med.), **Odjel za citologiju, Klinika za tumore, Zagreb** (Vesna Ramljak, dr. med.), **Pfizer H.C.P. Corporation, Zagreb** (Božica Matković, dr. med.), **Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Klinika za tumore, Zagreb** (mr. sc. Danijel Došen, dr. med.), **Zavod za patologiju, Klinika za tumore, Zagreb** (prof. dr. sc. Viktor Šeparović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Novosel, Odjel za patologiju, Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Josipa Jurja Strossmayera 59, 44 000 Sisak, e-mail: irena.novosel@zg.t-com.hr

Primljeno 27. lipnja 2005., prihvaćeno 14. ožujka 2006.

Tablica 1. *Imunohistokemijska analiza inzularnog karcinoma*
Table 1. *Immunohystochemical analysis of insular carcinoma*

Antitijelo Antibody	Dobavljač Vendor	Razrjeđenje Dilution
Keratin, Pan Ab-1	Dako	1:200
Tireoglobulin/Thyreoglobulin	Dako	ready-to-use*
TTF-1	Novocastra	1:150
Kalcitonin/Calcitonin	Dako	1:150
FVIII	Dako	ready-to-use
CD34 QBEnd	Dako	1:50
LCA	Dako	1:100
p53	Dako	1:50
bcl-2	Dako	1:50
Ki-67	Dako	1:50

* tvorničko razrjeđenje

obliku inzularne morfe koja nastaje naglašavanjem retrakcijskih pukotina zbog fiksacije materijala. Autori su zaključili da je inzularni karcinom blizak, ako ne i identičan tvorbi koju je 1907. godine Langhans opisao kao »*wuchernde* Struma«.[3]

Inzularni karcinom pripada skupini slabo diferenciranih tumora štitnjače koji se nalaze između dobro diferenciranih (papilarni i folikularni karcinom) i nediferenciranih tumora štitnjače.[1] Teoretsku pretpostavku patologa o nužnosti postojanja malignih tvorbi prijelaznih karakteristika u morfološkom i bihevioralnom smislu potkrjepljuje iskustvo kliničara o malignijem ponašanju od očekivanoga, odnosno lošijem ishodu bolesti u pojedinih dobro diferenciranih papilarnih i folikularnih karcinoma te o iznenađujuće »dugom« preživljavanju pacijenata s anaplastičnim karcinomom. Prema tomu, problematika koje tumore može uključiti u slabo diferenciranu skupinu, kao i pitanje jesu li oni *de novo* nastale tumorske tvorbe ili pak nastaju *dediferencijacijom* dobro diferenciranog karcinoma, teme su na koje se još pokušava naći konačan odgovor.[1,4]

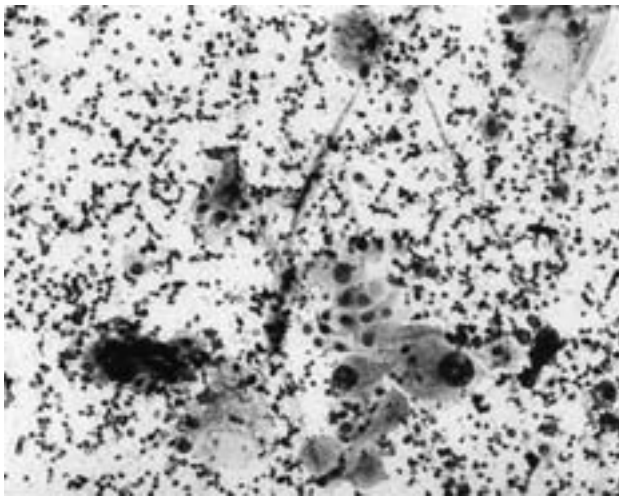
Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 71 godine primljena je u Kliniku za tumore, Odjel otorinolaringologije, zbog inspiratornog stridora. Kliničkim pregledom te radiološkom i ultrazvučnom analizom otkrivena je ekspanzivna tumorska tvorba lijevog režnja štitnjače koja je sužavala dušnicu na 5 mm promjera. Učinjena je totalna tiroidektomija nakon ultrazvukom navođene aspiracijske biopsije. Kirurški zahvat bio je indiciran zbog citološke sumnje na anaplastični karcinom.

Citološki uzorak obojen je MGG-om. Uzorci kirurški dobivenog materijala uklopljeni su nakon fiksacije u parafinske blokove te su 5-mikrometarski rezovi obrađeni standardnom H/E tehnikom. Da bi se postigla definitivna dijagnoza, učinjena je ekstenzivna imunohistokemijska analiza koja je činila sljedeću paletu markera: tireoglobulin, TTF-1, citokeratin, kalcitonin, CD34, FVIII, LCA, p53, bcl-2 i Ki-67 (tablica 1).

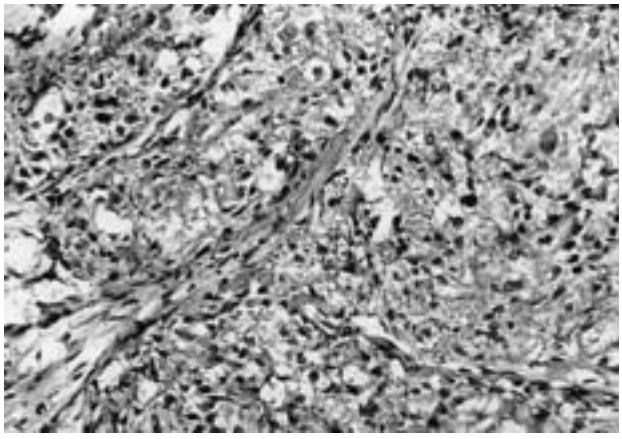
Rezultati

Citološka analiza otkrila je uzorak s nekoliko nakupina slabo diferenciranih malignih stanica fine do zrnate kromatinske strukture, multiplih malih nukleola i citoplazme koja je sadržavala slabo definirane, neoštro ograničene vakuole. Nađeno je i nekoliko gigantskih tumorskih stanica obilne, blijede, fino granulirane citoplazme, također zrnate kromatinske strukture s jednim ili dva makronukleola. Citoplazma ovih staničnih populacija prikazala je hijaline mase odnosno



Slika 1. *Inzularni karcinom štitnjače (MGG × 400). Nakupina tipičnih slabo diferenciranih malignih stanica te nekoliko gigantskih tumorskih stanica obilne, blijede, fino granulirane citoplazme s jednim ili dva makronukleola.*

Figure 1. *Insular thyroid gland cancer (MGG × 400). Cluster of typical poorly differentiated tumor cells, and a few giant cells with ample, pale and fine granular cytoplasm with one or two nucleoli.*



Slika 2. *Inzularni karcinom štitnjače (H&E × 200). Inzule su građene od monomorfnih tumorskih stanica hiperkromatskih jezgara i oskudne citoplazme.*

Figure 2. *Insular thyroid gland cancer (H&E × 200). The insulae are built of monomorphic tumor cells with hyperchromatic nucleoli and scarce cytoplasm.*

mukopolisaharide. Citološkom analizom postavljena je sumnja na anaplastični karcinom (slika 1).

Makroskopski pregled tumora otkrio je djelomično inkapsuliranu tumorsku masu s jasno invazivnim zonama. Tumor je bio solidne, čvrste konzistencije, sivkastobijele rezne plohe, sa žarištima hemoragije i nekroze.

Patohistološka analiza *H/E* uzoraka pokazala je tumorsku masu građenu od velikih solidnih nakupina inzularnog načina rasta monomorfnih tumorskih stanica, hiperkromatskih jezgara i oskudne citoplazme te abortivnim folikulima uz vidljive retrakcijske pukotine (slika 2). Žarišno se nailazilo na difuzne tračke, trabekule ili papile tumorskih stanica. Na samom rubu pojedinih rezova bilo je nediferenciranih dijelova koji su histološkom slikom polimorfnih stanica nalikovali anaplastičnom karcinomu. Izbrojene su tri mitoze na 10 velikih vidnih polja (skr. VVP). Nekroze nisu nađene.

Imunohistokemijska analiza pokazala je difuzno pozitivnu reakciju tumorskih stanica pri bojenju tireoglobulinom, žarišno pozitivnu izražajnost za TTF-1, dok se bojenje citokeratinom prikazalo kao rijetko pozitivna reakcija slaba intenziteta. Kalcitonin, FVIII i CD34 kao i LCA bili su jasno negativni.

p53 i bcl-2 bili su pozitivni u 35,9%, odnosno u 85% tumorskih stanica. Proliferacijski indeks za Ki-67 iznosio je 4,19.

Rasprava

Kristalna interpretacija Carcangiu i sur. izazvala je remodeliranje jednoga važnog područja patologije. Dvadeset godina poslije tema slabo diferenciranih karcinoma štitnjače još uvijek izaziva interes[5] te se doima nedovršenom u svojoj kontroverznoj problematici.[6] Čini se da će pravu potvrdu i konačno određenje zadobiti možda tek nastupjelom molekularnom erom u patologiji.[2] Važan prilog entitetu pojavio se otkrivanjem točkaste mutacije porodice RAS-gena PCR molekularnom analizom.[2,7]

Klinička opažanja također podupiru samostalni entitet inzularnog karcinoma. Zahvaljujući istraživanju provedenom u Piemontu, termin »primordijalni tumori« uveden je za skupinu slabo diferenciranih tumora zbog oštećene egzokrine sekrecije u većini tumorskih stanica. Upravo taj nalaz koji je inače odsutan u štitnjači odraslog čovjeka, no detektibilan u fetalnoj štitnjači odnosno u prefolikularnoj fazi, postaje dijagnostička karakteristika skupine slabo diferenciranih tumora inzularnog, trabekularnog ili solidnoga histološkog uzorka.[8] Papotti i sur. otkrili su da imunocitokemijski depoziti detektibilnog tireoglobulina predstavljaju bazu hTG u serumu (a koji predstavlja vrlo relevantan marker za klinički tijek bolesti u ovih tumora); prema tome, odgovor na liječenje inzularnog karcinoma može biti predviđen imunohistokemijskim podatcima.[8] Justin ide čak dalje u svom uratku izlažući kako se sposobnošću vezanja radioaktivnog joda inzularni karcinom razlikuje od nediferenciranih karcinoma štitnjače te njegov prikaz može poslužiti u dijagnostičke i terapijske svrhe.[9]

Rosai[4] i Chan[1] dijele mišljenje da inzularni karcinom nastaje obično *de novo*, ali i transformacijom, odnosno, *dediferencijacijom* dobro diferenciranih karcinoma štitnjače poput folikularnog ili papilarnog karcinoma. Etiološki bitno, ali prognostički, za kliničara i bolesnika, od manje važnosti.

Upravo je prognostičko značenje te elementi koji ga određuju pokretačka tema najrecentnijih studija koje se bave inzularnim karcinomom. Chan[1] navodi dob, zahvaćenost limfnih čvorova te proširenost tumora izvan štitnjače kao prognostički važne čimbenike nepovoljnog ishoda. Zanimljivo je da su Yamashita i sur. ustanovili kako su prisutnost inzularne komponente i dob prezentacije tumora (bolesnici stariji od 55 godina) neovisni čimbenici rizika za prisutnost metastaza, dok vaskularna invazija, kao ni trabekularna ili solidna komponenta nisu pokazale statistički značajnu povezanost s prisutnošću metastaza.[10] Volante i sur. pak dodaju da su se uz dob pacijenta (>45 godina), prisutnost nekroze i mitotska aktivnost (više od 3 mitoze na 10 VVP) pokazale najutjecajnijim prognostičkim parametrima.[11]

Autori koji se bave izražajnošću *bcl-2* i *p53* u skupini slabo diferenciranih karcinoma štitnjače slijede hipotezu po kojoj status malignih tumora koji se nalaze »između« dobro diferenciranih i anaplastičnih karcinoma treba odražavati umjerena ekspresija ovih gena. Dijagnostičku vrijednost genske ekspresije nadmašuje prognostičko značenje p53 i bcl-2, jer bi upravo takav postotak izraženosti mogao potvrditi bolju prognozu inzularnog karcinoma u odnosu prema anaplastičnomu.[7]

Recentne studije su pokazale umjerenu izraženost bojenja proteina p53 u slabo diferenciranih karcinoma štitnjače za razliku od dobro diferenciranih u kojih je dominantna slabo izražena obojenost, dok u anaplastičnih karcinoma p53 pozitivna reakcija doseže vrijednosti i do 80%. Tako su Dobashi i sur. pokazali kako se izraženost bojenja p53 mijenja ovisno o histološkom tipu karcinoma štitnjače: folikularni karcinom 14,3%, papilarni karcinom 11,1%, slabo diferencirani karcinom 40,9% i anaplastični karcinom 63%.[12] Druge su studije izvijestile i o višim postotcima bojenja p53 (75–83,3%) u anaplastičnih karcinoma.[13,14] Kako su mutacije gena p53 puno češće u anaplastičnih karcinoma nego u dobro diferenciranih karcinoma štitnjače, Dobashi i sur. smatraju da upravo p53 posreduje u transformiranju diferenciranog karcinoma u anaplastični karcinom.[12]

Stoga izražajnost p53-proteina u 41–53% stanica slabo diferenciranih karcinoma postavlja ovu skupinu tumora između diferenciranih karcinoma štitnjače (11–14%) i anaplastičnih karcinoma (63–83%).[12,15]

Naš rezultat od 35,9% pozitivnih stanica uz vrlo malo odstupanja može se uklopiti u prethodno opisane rezultate potvrđujući prijelazno mjesto slabo diferenciranog karcinoma štitnjače. Zanimljivo je da smo, izračunavajući izraženost, uočili područja koja pokazuju vrlo nisku ili nikakvu ekspresiju p53-gena koja je gledana na 400 tumorskih stanica po VVP, iznosila svega 0,83%, svjedočeći takvim rezultatom o dijelu tumorske tvorbe s dobrom diferencijacijom. Iako podatak naizgled kontradiktoran, gledan u sklopu ukupne tumorske, srednja vrijednost nasumce odabranih 20 VVP unutar oba, očito diferencijacijski različita područja, iznosila je 35,9%; postotak apsolutno prenizak za anaplastični karcinom, dok značajno premašuje dobru diferencijaciju tumora. Na taj način p53 zorno može prikazati stupnjevitost diferencijacije tumorske tvorbe te pripomoći diferencijalnoj dijagnozi inzularnog karcinoma u odnosu na eventualno suspektan anaplastični odnosno dobro diferencirani folikularni karcinom.

Upravo bcl-2 bez dvojbe potvrđuje središnje mjesto inzularnog karcinoma u odnosu na dobro diferencirane i nediferencirane karcinome štitnjače, ne posjedujući uopće, što je osobito zanimljivo, područja slabije ekspresije koje bi odgovaralo anaplastičnomu karcinomu. Time zauzima značajno mjesto u paleti imunohistokemijske analize. Naši rezultati od 85% bojenja bcl-2 u pregledanim tumorskim uzorcima uklapaju se u rezultate opsežnih studija od kojih je Pilottijeva jedna od najvažnijih.[15]

Gotovo je očekivano opažanje da porast indeksa Ki-67 prati dediferencijaciju tumora pa je viši u slabo diferenciranih karcinoma u odnosu na dobro diferencirane.[16] Ki-67 pokazao je također srednju vrijednost od 4,19 u slučaju inzularnog karcinoma koji mi opisujemo.

Određivanje p53, bcl-2 i Ki-67 nije uobičajeno na 20 VVP, no ovakvoj obradi pristupili smo radi pokušaja preciznijeg utvrđivanja proliferacijske aktivnosti tumora te eventualnog prepoznavanja područja koja bi po svojim molekularnim karakteristikama, iako ne i morfološkim, odgovarala komponenti anaplastičnog karcinoma. Iako je bcl-2 već pod malim povećanjem pokazao difuznu i jednoličnu reakciju, te objektivne potrebe za tako detaljnom analizom nije bilo, p53 i Ki-67 pokazali su značajne oscilacije ekspresije, što nas je i ponukalo na ovaj mali eksperiment. Pri tome treba istaknuti kako je postotak stanica s pozitivnom reakcijom na p53 i Ki-67 bio čak i u žarištima s maksimalnom izraženošću prenizak da bi se govorilo o anaplastičnom karcinomu.

Iako nisu presudni za postavljanje dijagnoze, p53, bcl-2 i Ki-67 upotpunjavaju mozaik isključujući anaplastični odnosno dobro diferencirani karcinom u suspektnim ili morfološki preklapajućim područjima. Umjereno visoke vrijednosti p53 (35,95%), uz istodobno difuzno pozitivan bcl-2 (85%) te ne previsok postotak reaktivnosti Ki-67 (4,19%) ne samo da potvrđuju dijagnozu inzularnog karcinoma, nego ga postavljaju u međuprostor koji odgovara prijelaznoj fazi transformacije u odnosu na krajnje točke diferencijacije malignih tvorbi epitelnog podrijetla štitnjače. p53, bcl-2 i Ki-67 decidirano potvrđuju dijagnozu slabo diferenciranog tumora u biopsiji čime dolazimo do premise o njihovoj dijagnostičko-prognostičkoj implikaciji.

Na temelju navedenoga preporučujemo sljedeću paletu imunohistokemije u patohistološkoj analizi inzularnog karcinoma: tireoglobulin, TTF-1, kalcitonin, LCA, CD34, FVIII te p53, bcl-2 i Ki-67.

Konačno, u interpretaciji nalaza, patolog bi trebao spomenuti inzularni karcinom ako je samo i parcijalno prisutan unutar dobro diferenciranog karcinoma, bilo papilarne ili folikularne slike. Znakom *dubljeg gledanja na problematiku* te *ostvarivanjem fine komunikacije s kliničarem* bit će *završni komentar patologa* gdje se navodi kako prognoza ovakve tumorske tvorbe, iako dominantno dobre diferencijacije, može biti lošija od očekivane upravo zbog prisutnosti dediferenciranih područja sa slikom inzularnog karcinoma.

Što se tiče naše bolesnice, dvogodišnje praćenje nije pokazalo relaps niti metastatsku bolest, no mišljenja smo da je razdoblje praćenja prekratko za definitivni zaključak. K tomu, pretraživanjem dostupnih baza podataka na internetu, kao i kliničke arhive, nismo naišli na prethodno opisan slučaj inzularnog karcinoma od strane hrvatskih autora te bi se ovaj prikaz mogao smatrati prvim slučajem inzularnog karcinoma u hrvatskoj medicinskoj literaturi.

LITERATURA

1. *Chan JKC.* Tumors of thyroid and parathyroid glands. U: Fletcher CDM, ur. Diagnostic Histopathology of Tumors. 1. izd. London: Churchill Livingstone; 2000, str. 997–1000.
2. *Pilotti S, Collini P, Mariani L i sur*. Insular carcinoma: a distinct *de novo* entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 1997;21:1466–1473.
3. *Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J*. Poorly differentiated (»insular«) thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans´ »wuchernde Struma«. Am J Surg Pathol 1984;8:655–668.
4. *Rosai H*. Rosai and Ackermann´s Surgical Pathology. 9. izd. Toronto: Mosby; 2004, str. 549–52.
5. *Jain R, Chaturvedi KU, Khurana N, Aggarwal AK*. Insular carcinoma of thyroid – a case report. Indian J Pathol Microbiol 2004 47;420–3.
6. *Albores-Saavedra J, Carrick K*. Where to set the treshold between well differentiated and poorly differentiated follicular carcinomas of the thyroid. Endocr Pathol 2004;15:297–305.
7. *Soares P, Trovisco V, Rocha A i sur*. BRAF mutations typical of papillary thyroid carcinoma are more frequently detected in undifferentiated than in insular and insular-like poorly differentiated carcinomas. Virchows Arch 2004;6:572–6.
8. *Papotti M, Botto Micca F, Favero A, Palestini N, Bussolati G*. Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. Am J Surg Pathol 1993;17:291–301.
9. *Justin EP, Seabol JE, Robinson RA, Walker WP, Gurll NJ, Hawes DR*. Insular carcinoma. A distinct thyroid carcinoma with associated iodine 131 localization. J Nucl Med 1991;32:1358–136.
10. *Yamashita H, Noguchi Y, Noguchi S i sur*. Significance of an insular component in follicular thyroid carcinoma with distant metastasis at initial presentation. Endocr Pathol 2005;16:41–8.
11. *Volante M, Cavallo GP, Papotti M*. Prognosis factors of clinical interest in poorly differentiated carcinomas of the thyroid. Endocr Pathol 2004; 15:313–7.
12. *Dobashi Y, Sugimura H, Sakamoto A i sur*. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1993;17:375–81.
13. *Holm R, Nesland JM*. Retinoblastoma and p53 tumour supressor gene protein expression in carcinomas of the thyroid gland. J Pathol 1994; 172:267–272.
14. *Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M*. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid. Histopathology 1994;24: 205–210.
15. *Pilotti S, Collini P, Del Bo R, Cattoretti G, Pierotti MA, Rilke F*. A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 1994;18:1054–1064.
16. *Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A i sur*. Downregulation of p27KIP1 and Ki67/Mib 1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories. Am J Surg Pathol 1999; 23:678–85.

* * *

Vijesti
News

VII. KONGRES HRVATSKOGA PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA
s međunarodnim učešćem
VI. KONGRES PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA HRVATSKE UDRUGE MEDICINSKIH SESTARA

5.—7. listopada 2006. u Osijeku u hotelu »Osijek«

ORGANIZATOR: Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Osijek i Klinička bolnica Osijek

ZA DOPUNSKE INFORMACIJE: www.cetratour.net/pedijatri
e-mail: kraljik.marija@kbo.hr