

ARTICOL SPECIAL

## Fără patologie, nu există medicină

Eugen Melnic<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*

<sup>2</sup>*Secția de morfopatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.*

### Autor corespondent:

Eugen Melnic, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de morfopatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

### Introducere

Patologia este ramura medicinei care joacă un rol central în asistența medicală modernă. Rezultatele investigațiilor histopatologice sunt implicate în peste 70% din toate diagnosticile. Medicii anatomopatologi sunt cei care studiază modificările patologice ale fiecărui organ de la naștere până la instituirea decesului, inclusiv modificările post-mortem, iar managementul terapeutic eficient al pacientului depinde de o bună cooperare între anatomopatologi și clinicieni. Progresele științifice din ultimii 50 de ani au făcut posibilă studierea patologiilor la nivel molecular prin descoperirea structurii ADN-ului celular, reacției de polimerizare în lanț, *hibridării in situ* și imunohistochemiei. Dezvoltarea continuă a serviciului morfopatologic prin îmbunătățirea calității serviciilor prestate, este unica cale spre o societate sănătoasă.

Este cunoscut tuturor faptul că „Cum îți sunt cunostințele în patologie la fel de bună îți va fi practica în medicină”, după cum afirma, unul dintre fondatorii eminenți ai medicinei moderne, Sir William Osler [1].

Deci, care este importanța patologiei? Patologia este un fenomen empiric a medicinei, de o importanță primordială în diagnosticul maladiilor și proceselor patologice [1]. Astfel, se consideră indispensabil diagnosticul histopatologic intravital în multe domenii ale medicinei clinice, iar autopsiile rămân a fi unica sursă de informație veridică despre cauza decesului pacientului. Prin urmare, cunoașterea și înțelegerea patologiei este esențială pentru toți medicii generaliști și specialiști. Unul dintre argumente ar fi că absența conlucrării cu un medic patolog, ar putea genera lacune în managementul terapeutic adecvat pentru pacient.

Din acest considerent, răspunsul la întrebare, ar fi motto-ul Zilei Internaționale a patologiei 2019, UK, Londra, Royal College of Pathology: „Fără patologie, nu există medicină”.

SPECIAL ARTICLE

## Without pathology, there is no medicine

Eugen Melnic<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Department of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*

<sup>2</sup>*Morphopathology department, Timofei Mosneaga Republican Clinical Hospital.*

### Corresponding author:

Eugen Melnic, PhD, assoc. prof.

Chair of morphopathology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

### Introduction

Pathology is a branch of medicine that plays a central role in modern healthcare. The results of pathology investigations are used in over 70% of diagnoses. Pathologists study pathological changes in human organs from birth until, and after deaths have occurred and effective therapeutic management of the patient is dependent on good cooperation between pathologists and clinicians. Scientific advancements over the last 50 years have made it possible to study pathologies at the molecular level by discovering the structure of cellular DNA, polymerase chain reaction, *in situ* hybridization and immunohistochemistry. The continuous development of pathology services by improving the quality is the only way to a healthy society.

“The better your knowledge of pathology; the better will be your medical practice” as stated by Sir William Osler, one of the eminent founders of modern medicine [1].

So, what is the importance of pathology? Pathology is an empirical domain, of major importance in the diagnosis of diseases and pathological processes. Thus, intravital histopathological diagnosis is considered indispensable in many areas of clinical medicine, and autopsies remain the only source of definitive information about the cause of death. Therefore, understanding the pathology is essential for all clinicians and specialists. One of the arguments is that the absence of cooperation with a pathologist could lead to an inappropriate therapeutic management of the patient.

The motto of the International Day of Pathology 2019, UK, London, Royal College of Pathology: “Without pathology, there is no medicine” can be considered as an answer to the above question.

## Descoperiri internaționale remarcabile

Progresele științifice din timpul secolelor XIX-XX au avut un impact major asupra diagnosticului și tratamentului leziunilor neoplazice. Unele dintre aceste progrese sunt: descoperirea structurii ADN-ului celular de către Watson și Crick; identificarea numărului cromozomilor; identificarea *cromozomului Philadelphia* t (9; 22) în leucemie mieloidă cronică ca primă anomalie cromozomială la orice tip de cancer. În perioada anilor 1960-2003 au fost descoperite următoarele metode: *hibridizarea in situ*; *tehnica ADN recombinant*; *un studiu despre flexibilitatea și dinamismul ADN-ului*; *reacția de polimerizare în lanț (PCR)*, care au revoluționat diagnosticul geneticii moleculare [1].

În 1998, a fost instituit Proiectul Genomului Uman (HGP) și cercetătorii din SUA au descoperit o metodă de recoltare și creștere în condiții de laborator a celulelor stem embrionare.

Un alt tip de investigație ce a luat amploare cu peste 120 de ani în urmă, a fost imunohistochimia, când Von Behring a descoperit anticorpi serici cu scop de tratament pentru difterie și tetanos [3]. Ulterior, în 1897 a fost demonstrat de către Dr. Kraus, că aceste antitoxine au reacționat cu antigene, iar în 1923, dr. Michael Heidelberger a cuantificat această reacție cu utilizarea unor coloranți atașați la antigene și Dr. John Marrack a vizualizat reacția prin atașarea coloranților la anticorpi [3].

În 1941, Dr. Albert H. Coons a elaborat primele etichete de anticorpi fluorescenți, lansând oficial imunohistochimia microscopică optică (LM). În 1959, a fost lansată oficial microscopia imuno-electronică (EM) [3].

În 1970, Dr. Ludwig Sternberger a dezvoltat complexe solubile de peroxidază-antiperoxidază (PAP), care au crescut sensibilitatea și eficiența. Gwen C. Moriarty și Nicholas S. Halmi au demonstrat posibilitatea aplicării acestor PAP complexe în microscopia imuno-electronică în 1972, încurajând astfel utilizarea acesteia pe scară largă [3].

În 1971, medicii Faulk și Taylor au folosit anticorpii marcați cu aur coloidal și în 1978 Roth, Bendayan și Orci au modificat acest protocol cu utilizarea proteinei A. Marcarea cu aur coloidal a devenit o tehnică microscopică imuno-electronică, care este utilizată pe scară largă și în prezent [3].

Aceste exemple sunt complementare și de ajutor în stabilirea diagnosticului individual și tratament personalizat.

Telepatologia este o metodă inovatoare practică de anatomopatologi pentru consultul cazurilor complicate, în care imaginile microscopice ale țesuturilor sunt partajate și discutate în regim online. Indiferent de locația patologului, imaginea microscopică este transmisă "live" folosind un microscop echipat cu cameră specială. Imaginea poate fi vizualizată și manevrată simultan, în timp real. Era „*patologiei digitale*” din secolul XXI, oferă posibilitatea de a scana și stoca date, care pot fi ulterior examinate prin microscopie virtuală (fără utilizarea microscopului) cu folosirea oricărui tip de dispozitiv cu acces la internet, pentru conferințe clinice, cu scop didactic și control al calității. Drept perspectivă, catedra de morfopatologie își propune să implementeze un proiect în dezvoltarea microscopiei virtuale, pentru consultul cazurilor complicate, creând astfel noi oportunități în studiile practice pentru studenți,

## Notable international discoveries

Scientific advances during the 19<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> centuries have had a major impact on the diagnosis and treatment of neoplastic lesions. Some of these advances are the discovery of the structure of cellular DNA by Watson and Crick; identification of the number of chromosomes; identification of the *Philadelphia chromosome* t (9; 22) in chronic myeloid leukemia as the first chromosomal abnormality in any type of cancer. The following advances distinguish the period between 1960-2003: *in situ hybridization*; *recombinant DNA technique*; *a study on the flexibility and dynamism of DNA*, *the polymerase chain reaction (PCR)*, which have revolutionized molecular genetics diagnoses [1].

In 1998, the Human Genome Project (HGP) was established and US researchers discovered a method for harvesting and growing embryonic stem cells in laboratory conditions.

Immunohistochemistry flourished 120 years ago, when Von Behring discovered serum antibodies for the treatment of diphtheria and tetanus [3]. Later, in 1897, Kraus demonstrated that these antitoxins react with antigens, in 1923, Michael Heidelberger quantified this reaction with the use of dye-labeled antigens and John Marrack visualized the reaction by means of dye-labeled antibodies.

In 1941, Dr. Albert H. Coons developed fluorescent labeling for antibodies, officially launching light microscopic immunohistochemistry (LM). In 1959, immuno-electron microscopy (EM) was officially launched [3].

In 1970, Dr. Ludwig Sternberger developed peroxidase anti-peroxidase soluble complexes, which increased sensitivity and efficiency. Gwen C., Moriarty and Nicholas S. Halmi demonstrated the possibility of applying these PAP complexes to immunoelectron microscopy in 1972, thus encouraging its widespread use [3].

In 1971, doctors Faulk and Taylor used colloidal gold-labeled antibodies and in 1978 Roth, Bendayan and Orci modified this protocol with the use of protein A. Colloidal gold labeling has become an immuno-electron microscopic technique, which is widely used today [3].

These examples are complementary and helpful in establishing individual diagnosis and personalized treatment.

An innovative method, which is practiced by pathologists to consult complicated cases is telepathology in which microscopic images of tissues are shared and discussed on the internet. Regardless of the location of the pathologist, the microscopic image is streamed live using a microscope equipped with a special camera. The image can be viewed and manipulated simultaneously, in real time. The era of "*digital pathology*" in the 21<sup>st</sup> century offers the possibility to scan and store data for subsequent examination by virtual microscopy (without the use of a microscope) on any internet enable device, for clinical conferences, educational purposes and quality control. As a perspective, the department of pathology aims to implement a project on the development of virtual microscopy, in order to consult complicated cases; creating new opportunities in practical studies for students, resident doctors and continuing medical education. We will also mention some of

medici rezidenți și educație medicală continuă. Vom aborda, de asemenea, unele dintre provocările cu care se confruntă tranziția către epoca informației patologice [4].

### Contribuții autohtone

În ultimii 50 ani, personalitățile notorii care au practicat anatomia patologică în Republica Moldova, prin contribuțiile lor și-au lăsat amprenta atât în morfopatologia națională, cât și internațională. Menționăm realizările obținute în studiul stadiului prelipidic ale aterosclerozei de către Rusu S., Zota E., și academicianul Anestiadi V., pentru care au fost desemnați Laureați ai Premiului de Stat al RSSM, în 1978 [5]. De asemenea, în 1986, prin efortul academicianului Anestiadi V. a fost organizat Centrul de Patobiologie și Patologie al Academiei de Științe a Moldovei, în care se efectuau o gamă largă de investigații științifice remarcabile în probleme actuale ale aterogenezei, diabetului zaharat, biogerontologiei.

O realizare importantă a fost colaborarea dintre Zota Eremei și Vataman Vladimir și profesorul Ernest Jefferson Burkes de la Universitatea din Carolina de Nord (SUA), în elaborarea unui compendiu-atlas de morfopatologie generală în limba engleză, pentru care le-au fost acordat titlul de Laureați ai Premiului Academiei pe anul 2004. Ciclul de lucrări, care include monografia „*Атерогенез и иммунное воспаление*” (anul 1997) și 19 articole științifice privind imunopatologia aterosclerozei, autori Anestiadi V., Nagornev V., Zota E., publicate în perioada anilor 2001-2005, a fost decernat cu Premiul Academiei Medicale a Federației Ruse în numele academicianului Strukov A. Monografia „*Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты)*”, editată de Anestiadi V., Nagornev V. și Zota E. în anul 2008, a fost inclusă în Patrimoniul Academiei din Atena (Grecia).

### Proiecte științifice

În perioada anilor 2015-2022 au fost aprobate un șir de proiecte științifice:

- cercetarea în domeniul histopatologiei, UMF „Victor Babeș” Timișoara, România, 2013; Proiectul UE ERASMUS PLUS, Danemarca. Implementarea Instruirii bazată pe problemă. 2015-2018; urmată de introducerea metodei de instruire bazate pe problemă (PBL) în medicina preventivă;
- proiectul EURASIA 2016 LONG TERM, Norvegia: Educație și cercetare în patologia orală;
- colaborarea cu Institutul de Neuropatologie, Magdeburg, Germania, 2016-2020 cu implementarea telepatologiei și auditului;
- proiectul Asociației Internaționale de Prevenire a Cancerului de col uterin, Belgia, 2015-2020;
- proiectul global în domeniul dezvoltării patologiei „*Rationalising the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Republic of Moldova*”, Royal College of Pathologists. 2017-2022;
- înființarea Societății Naționale de Patologie din Repu-

the challenges faced during the transition to the pathological information age [4].

### Local contributions

Well-known personalities who practiced anatomical pathology in the Republic of Moldova, through their contributions, have left their mark on both national and international pathology over the last 50 years. We want to mention the achievements obtained in the study of pre-lipid stage of atherosclerosis made by Rusu S., Zota E., and the academician Anestiadi V. for which they were nominated for the State Prize of the MSSR in 1978 [5]. Also, in 1986, due to the effort of academician Anestiadi V., the Center of Pathobiology and Pathology of the Academy of Sciences of Moldova was established, and was home to a wide range of outstanding scientific investigations on current issues such as atherogenesis, diabetes, and bio-gerontology.

An important achievement was the collaboration of Zota Eremei and Vataman Vladimir with Professor Ernest Jefferson Burkes from the University of North Carolina (USA), in the elaboration of a compendium-atlas of general pathology in English, for which they were awarded the title of Laureate of the Academy Award in 2004. The series of works, which includes the monograph "*Атерогенез и иммунное воспаление*" [Atherogenesis and immune inflammation] (1997) and 19 scientific articles on the immunopathology of atherosclerosis, authors Anestiadi V., Nagornev V. and Zota E., published during the period 2001-2005, was awarded the Prize of the Medical Academy of the Russian Federation named after academician Strukov A. The monograph "*Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты)*", [Atherosclerosis pathomorphism (immune aspects)] edited by Anestiadi V., Nagornev V. and Zota E. in 2008 was included in the Heritage of the Academy of Athens (Greece).

### Scientific projects

In the period between 2015 and 2020, a series of scientific projects were approved:

- research in the field of histopathology with UMF „Victor Babeș” Timișoara, Romania, 2013;
- EU ERASMUS PLUS Project, Denmark. Implementing Problem-Based Training, 2015-2018; followed by the introduction of the Problem Based Learning (PBL) method in preventive medicine;
- EURASIA 2016 LONG TERM Project, Norway: Education and research in oral pathology;
- collaboration with the Institute of Neuropathology, Magdeburg, Germany, 2016 - 2020, with the implementation of telepathology and audit;
- project of the International Association for the Prevention of Cervical Cancer, Belgium, 2015-2020;
- global project in the field of pathology development, "*Rationalizing the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Re-*

- blica Moldova în anul 2016, cu organizarea ulterioară a mai multor conferințe, simpozioane și seminare cu implicarea experților internaționali (2016-2019);
- publicarea a 7 articole științifice internaționale cotate ISI-Thomson și SCOPUS (PubMed);
  - iunie 2018, Eugen Melnic, a susținut teza de doctor habilitat în științe medicale cu titlul – *Profilul hormonal și markerii moleculari predictivi pentru evoluția și terapia adenoamelor hipofizare*;
  - de asemenea în 2018, au fost obținute granturi doctorale prin cotelă cu Universitatea Bergen, Norvegia (*Identificarea biomarkerilor prognostici în carcino-mul scuamocelular cap și gât*); și UMF „Victor Babeș”, Timișoara, România (*Markeri moleculari predictivi ai rezistenței la chimioterapie și terapia țintită în cancerul mamar*);
  - octombrie 2018, a fost desfășurată conferința științifico-practică a medicilor anatomopatologi și citologi cu tematica: „*Abordarea modernă în diagnosticul tumorilor cerebrale*” și ediția I a următoarelor cursuri: „*Actualizarea practică a patologiei ginecologice; Curs de instruire în citologia cervicală*”. Ediția a II-a aceluiași cursuri a avut loc în anul 2019;
  - ghidul „*Raportarea histopatologică în screening-ul cancerului de col uterin*” a fost publicat în 2018 „*Standardul de oraganizare și funcționare a serviciului de Screening Cervical în Republic Moldova*” a fost aprobat de Ministerul Sănătății și Asistența socială, 2020. Au fost obținute două granturi: „*Caracteristica histopatologică și moleculară a carcinomului scuamocelular vulvar și Profilul molecular, identificarea și semnificația clinică a celulelor folicular-stelate din hipofiza normală și adenom hipofizar*”.
  - catedra de morfopatologie a fost dotată cu microscop Leica DM2500 LED multicapitat cu camera Leica MC190 HD, în urma colaborării cu Universitatea din Bergen, Norvegia;
  - în prezent au fost inițiate studii privind aspectele macroscopice și histopatologice în infecția cu COVID-19.

### Mobilitate academică

Din 2016 medicii anatomopatologi au fost instruiți în străinătate, în mai multe domenii:

- neuropatologie: Otto von Guericke Universitat, Magdeburg, Germania;
- patologie ginecologică, West kent Gynaecological Cancer Centre, Maidstone & Tunbridge Wells NHS Trust, Marea Britanie;
- citologie cervicală: San Andrea University Hospital, Roma și Southmead Hospital, North Bristol, Marea Britanie;
- citologie non-ginecologică: Southmead Hospital, North Bristol, Marea Britanie;
- patologia glandei mamare: Southmead Hospital, North Bristol, Marea Britanie;
- patologie orală: Department of Clinical Medicine University of Bergen, Norvegia.

*public of Moldova*”, Royal College of Pathologists, 2017-2022;

- the establishment of the National Society of Pathology of the Republic of Moldova in 2016 and the subsequent organization of several conferences, symposia and seminars with the involvement of international experts (2016-2019);
- publication of seven scientific articles in international journals rated by ISI-Thomson and SCOPUS (PubMed);
- June 2018, Eugen Melnic defended his doctoral thesis in medical sciences entitled: "*Hormonal profile and predictive molecular markers for the evolution and therapy of pituitary adenomas*";
- also in 2018, doctoral grants were obtained through co-supervision with the University of Bergen, Norway (*Identification of prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the head and neck*); and UMF „Victor Babeș”, Timisoara, Romania (*Predictive molecular markers of resistance to chemotherapy and targeted therapy in breast cancer*);
- October 2018, the scientific-practical conference of pathologists and cytologists was held with the following theme: "*The modern approach in the diagnosis of brain tumors*" and the first edition of the following courses: "*Practical update of gynecological pathology; Cervical cytology training course*". The second editions of the same courses took place in 2019;
- the "*Histopathological reporting in cervical cancer screening*" guide, was published in 2018;
- the "*Standard for the organization and functioning of the Cervical Screening Service in the Republic of Moldova*" was approved by the Ministry of Health and social Welfare, 2020;
- two grants were obtained: "*Histopathological and molecular characteristic of vulvar squamous cell carcinoma and Molecular profile, identification and clinical significance of follicular-stellate cells from the normal pituitary gland and pituitary adenoma*";
- the Department of Pathology was equipped with Leica DM2500 LED multi headed microscope with Leica MC190 HD camera as part of the collaboration with the University of Bergen, Norway;
- studies on the macroscopic and histopathological aspects of COVID-19 infection have now been initiated.

### Academic mobility

Since 2016, pathologists have been trained abroad in several fields:

- neuropathology: Otto von Guericke Universitat, Magdeburg, Germany;
- gynecological pathology, West kent Gynaecological Cancer Centre, Maidstone & Tunbridge Wells NHS Trust, Great Britain;
- cervical cytology: San Andrea University Hospital, Rome and Southmead Hospital, North Bristol, Great Britain;
- non-gynecological cytology Southmead Hospital, North Bristol, Great Britain;

Departamentul Morfopatologie a Spitalului Clinic Republican, a fost dotat cu echipament modern pentru efectuarea investigațiilor histologice, citologice cu colorație automată – metoda Papanicolau, implementarea investigațiilor imunohistochemice, hibridizare *in situ*, CISH, FISH, Dual ISH.

Pentru medici anatomopatologi în cadrul educației medicale continue și pentru rezidenți a fost pusă în practică patologia digitală.

### Probleme în specialitate

În prezent, în activitatea serviciului anatomopatologic și de citologie se constată dificultăți majore, determinate de dotarea insuficientă a secțiilor de anatomie patologică și laboratoarelor citologice cu utilaje medicale, reactive, care ar permite aplicarea unor metode moderne de diagnostic morfologic, în special a tumorilor (metode imunohistochemice și imunocitochemice). Mai mult ca atât, secțiile de anatomie patologică și laboratoarele citologice dispun de un număr insuficient de personal medical calificat (medici anatomopatologi și laboranți histologi, medici citologi și laboranți citologi).

Serviciul citologic activează separat de cel anatomopatologic, mai mult ca atât majoritatea medicilor citologi nu sunt licențiați în morfopatologie, ceea ce nu corespunde cerințelor Europene. În instituțiile medico-sanitare publice din republică nu se întreprind măsuri eficiente și oportune de ameliorare a asistenței anatomopatologice. În multe spitale raionale nu sunt organizate laboratoare histopatologice, iar unele care funcționează nu dispun de condiții adecvate pentru efectuarea investigațiilor histopatologice. Din cauza absenței laboratoarelor, nu tot materialul postoperator este studiat, ceea ce conduce la erori de diagnostic și tratament. Pe lângă laboratoarele histopatologice, activitatea serviciului citologic este deosebit de precară din cauza lipsei spațiului, utilajului, reactivelor și instruirii profesionale continue a colaboratorilor [6]. Este necesară o reînnoire totală a aparatului și instrumentarului a tuturor secțiilor de anatomie patologică, laboratoarelor histopatologice din spitalele, în care funcționează secții de chirurgie și ginecologie. Primul pas în asigurarea unui nivel modern de dotare tehnică a 7-9 laboratoare regionale. Totodată, este necesară asigurarea cu instrumentar și aparataj modern a secțiilor anatomopatologice în care activează medici tineri. Secțiile de anatomie patologică nu dispun de sisteme de ventilație, duș pentru personal și sală funerară, amenajată conform anumitor criterii estetice și religioase [7].

### Oportunități și perspective

În perspectivă se preconizează realizarea proiectului global în domeniul dezvoltării patologiei: „*Rationalising the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Republic of Moldova*”, Royal College of Pathologist, 2017-2022, precum și multiple evenimente științifice în perioada 2020-2021.

### Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Actualmente, Republica Moldova se află într-o stare de alertă din cauza pandemiei globale cauzate de virusul CO-

- pathology of the mammary gland Southmead Hospital, North Bristol, Great Britain;
- oral pathology Department of Clinical Medicine University of Bergen, Norway.

The Department of Morphopathology at the Republican Clinical Hospital was equipped with modern equipment for performing histological, cytological investigations with automatic staining – Papanicolau method, implementation of immunohistochemical, *in situ* hybridization, CISH, FISH, Dual ISH. For pathologists within continuing medical education and for residents digital pathology has been put into practice.

### Problems in the specialty

Currently, there are major difficulties in the activity of the pathology and cytology services that are caused by the insufficient endowment of pathology departments and cytology laboratories with the equipment and reagents required for the application of modern methods in morphological diagnosis, especially for tumors (immunohistochemically and immunocytochemically methods). Moreover, the pathology departments and cytology laboratories do not have sufficient numbers of well-trained staff (pathologists and histology technicians, cytologists and cytology technicians).

Cytology services operate separately from the pathology services, moreover, most cytologists are not licensed in pathology, which does not correspond to the European requirements. In the public medical-sanitary institutions of the republic, no effective measures have been taken to improve pathology practice. Histopathological laboratories are not organized in many hospitals and some of the existing ones do not have adequate conditions for conducting histopathological investigations. Further, due to insufficient laboratory capacity, not all postoperative material is examined, which leads to diagnostic and treatment errors. In addition to histopathological laboratories, the activity of the cytological service is particularly precarious due to insufficient space, equipment, reagents and continuous professional training of the employees [6]. A total renewal of the equipment and instruments of all pathology departments and histopathology laboratories in hospitals with surgical and gynecological departments is needed. The first step would be to ensure a modern level of technical endowment for 7-9 regional laboratories. It is necessary to provide modern instruments and devices for pathology departments in which young doctors work. Pathology departments do not have ventilation systems and showers for the staff and funeral hall arranged according to appropriate aesthetic and religious criteria [7].

### Opportunities and perspectives

In the future, a global project in the field of pathology development is expected: "*Rationalizing the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Republic of Moldova*", Royal College of Pathologists, 2017-2022, as well as multiple scientific events during the period between 2020-2021.

VID-19. Deși au trecut peste 6 luni de la confirmarea primului caz pozitiv de COVID-19 și există un număr impunător de studii științifice publicate despre etiopatogeneza, caracteristicile clinice și diagnosticul virusului COVID-19, totuși, este raportat un număr minim de examinări post-mortem [8, 9]. Acesta este motivul pentru care ne întrebăm dacă pacienții mor cu virusul COVID-19 sau din cauza virusului COVID-19? Prin urmare, avem o singură modalitate de a răspunde la această întrebare: AUTOPSIA! Astfel, autopsia rămâne a fi standardul de aur pentru stabilirea cauzelor primare și secundare a decesului. Astfel, Catedra de morfofpatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Secția de morfofpatologie Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova, își propun să prezinte o analiză de sinteză a literaturii de profil cu referire la cercetarea post-mortem a cazurilor suspecte, probabile sau confirmate de COVID-19. Ulterior, este preconizată efectuarea autopsiilor, prelevarea fragmentelor de țesuturi și frotiurilor din lichidele biologice, cu respectarea măsurilor de siguranță adecvate. Autopsia poate ajuta la înțelegerea patogenezei și mecanismului acestei boli, fapt ce poate fi util în controlul focarelor de epidemie.

### Concluzii

- 1) Diagnosticul patologic rămâne cel mai precis diagnostic care poate fi stabilit în medicină.
- 2) Patologia este baza obiectivă a tuturor bolilor întâlnite și reflectă o legătură strânsă între știință și medicină.
- 3) Principalul „driver” al schimbărilor în anatomie patologică este imunohistochimia, CISH, FISH, Dual ISH și metoda de hibridizare *in situ*.
- 4) Telepatologia va facilita consultările cazurilor complicate între colegii din diverse părți ale lumii;
- 5) Autopsiile complete ale cazurilor suspectate și confirmate de infecție cu COVID-19, inclusiv studiul materialului chirurgical pentru cazurile asimptomatice și purtătoare ar dezvălui multiple aspecte macroscopice și microscopice care ar fi de ajutor în obținerea cunoștințelor și înțelegerii modelelor eterogene ale acestei infecții.

### Referințe / references

1. Mohan H., Mohan T., Mohan S. Introduction to Pathology: Textbook of pathology. *The Health Sciences Publishers*, New Delhi, London, 2015; 7: 6-8.
2. De Cock K., Zielinski-Gutiérrez E., Lucas S. Learning from the dead. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1889-1891.
3. History of Immunohistochemistry. Disponibil la adresa: [https://www.researchgate.net/publication/267751939\_History\_of\_Immunohistochemistry]. (accesat la 01.06.2020).
4. https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/telepathology (accesat la 01.06.2020)
5. https://ro.wikipedia.org/wiki/Vasile\_Anestiade (accesat la 05.06.2020).

### Pandemic caused by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

The Republic of Moldova is currently on alert due to the global pandemic caused by the COVID-19 virus. Although more than 6 months have passed since the first positive COVID-19 case was confirmed and an impressive number of scientific studies on the etiology, pathogenesis, clinical features and diagnosis of COVID-19 virus have been published, very few post-mortem examinations have been reported [8, 9]. This is why we wonder if patients *die with* the COVID-19 virus, or because of the COVID-19 virus? We have only one way to answer this question: AUTOPSY! Autopsy remains the gold standard in establishing the primary cause of death and identifying and contributing factors (secondary causes). Therefore, Chair of pathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy and the Department of Pathology of the Timofei Mosneaga Republican Hospital, Chisinau, Republic of Moldova, aims to present a literature review on the post-mortem investigation of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. Subsequently, autopsies for tissue fragment sampling and collection of biological fluid swabs are planned with appropriate safety measures. Autopsy practice can be useful in understanding the pathogenesis of this disease, with the knowledge gained being useful in controlling the disease outbreaks.

### Conclusions

- 1) The pathological diagnosis remains the strongest diagnosis that can be established in medicine.
- 2) Pathology is the objective basis of all encountered diseases, and reflects a close link between science and medicine.
- 3) The main "drivers" of changes in pathology are immunohistochemistry, CISH, FISH, Dual ISH and *in situ* hybridization methods.
- 4) Telepathology will facilitate consultations on difficult cases between colleagues in various parts of the world.
- 5) Complete autopsies of suspected and confirmed cases of COVID-19 infection, including the study of surgical material for asymptomatic and carrier cases would reveal multiple macroscopic and microscopic aspects that would be helpful in gaining knowledge and understanding the heterogeneous patterns of this infection.

6. Ordinul 722 „Cu privire la ameliorarea activității serviciului anatomopatologic și citologic în Republica Moldova”. Disponibil la adresa: [http://89.32.227.76/\_files/12207-ord722.pdf]. (accesat la 01.06.2020).
7. Melnic E., Raica M., Foca E., Vataman V. Un semnal de alarmă pentru lumea medicală lansat de serviciul de anatomie patologică din Republica Moldova. *Curierul Medical*, June 2015; 58 (3): 70-74.
8. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy, April 22, 2020. Disponibil la adresa: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1.full.pdf]. (accesat la 15.05.2020).
9. Sarode V., Datta, B., Banerjee, A. *et al.* Autopsy findings and clinical diagnoses: A review of 1,000 cases. *In Hum. Pathol.*, 1993; 24: 194-198.