



Симпозијум Српског лекарског друштва

**Мултидисциплинарни приступ у дијагностици и лечењу
тумора дојке, цервикса и дигестивног тракта**

Програм и књига сажетака

Организатор симпозијума

Секција за патологију Српског лекарског друштва

Место и датум одржавања

Медицински факултет Универзитета у Нишу

Булевар др Зорана Ђинђића 81, Ниш

2. јун 2023.

СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
СЕКЦИЈА ЗА ПАТОЛОГИЈУ

**ПРОГРАМ И КЊИГА САЖЕТАКА
СИМПОЗИЈУМА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА
„Мултидисциплинарни приступ у дијагностици и лечењу тумора дојке,
цервикса и дигестивног тракта“
Ниш, 2023.**

Издавач
СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
Београд, 2023.

Уређује
ПРОГРАМСКИ ОДБОР
СИМПОЗИЈУМА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Главни и одговорни уредник
Доц. др Мартина Босић

Графичка припрема и шtamпа
Print One, Београд

Тираж
50

ISBN 978-86-6061-151-4

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

616-006(048)(0.034.2)

СРПСКО лекарско друштво (Београд). Симпозијум Мултидисциплинарни приступ у дијагностици и лечењу тумора дојке, цервикса и дигестивног тракта (2023 ; Ниш)

Програм и књига сажеатака [Електронски извор] / Симпозијум Српског лекарског друштва Мултидисциплинарни приступ у дијагностици и лечењу тумора дојке, цервикса и дигестивног тракта, Ниш 2. јун 2023. ; организатор симпозијума Секција за патологију Српског лекарског друштва ; [главни и одговорни уредник Мартина Босић]. - Београд : Српско лекарско друштво, 2023 (Београд : Print One). - 1 USB флеш меморија ; 1 x 1 x 4 cm

Системски захтеви: Нису наведени. - Насл. са насловне стране документа. -

Тираж 50.

ISBN 978-86-6061-151-4

а) Онкологија -- Апстракти

COBISS.SR-ID 116885001

Програмски одбор симпозијума

Проф. Др Светислав Татић, Институт за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду

Проф. др Миљан Крстић, Катедра за патологију Медицинског факултета Универзитета у Нишу, Центар за патологију Универзитетски клинички центар Ниш

Проф. Бисерка Вукомановић Ђурђевић, Институт за патологију, Војномедицинска академија, Медицински факултет Универзитета одбране

Доц. Др Мартина Босић, Институт за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду

Програм

Сатница	Тема	Предавач
9.00-10.00	Регистрација учесника	Проф. др Миљан Крстић
10.00-10.10	Уводна реч	Проф. др Добрила Станковић Ђорђевић Доц. др Марина Босић
Карцином дојке		
10.10-10.30	Глобално тренутно и будуће оптерећење малигним туморима: Где смо ту ми?	др Никола Миленковић
10.30-10.50	Улога тумор-инфилтришућих лимфоцита у слабо диферентованом карциному дојке	Доц. др Никола Живковић
10.50-11.10	Значај биопсије лимфног нодуса стражара у хируршком лечењу карцинома дојке	Доц. др Миодраг Ђорђевић
11.10-11.30	Улога радиотерапије у мутидисциплинарном третману карцинома дојке	Асист. др Милица Радић
11.30-11.40	Дискусија	
11.40-12.00	Пауза за кафу	
Карцином грлића материце		
12.00-12.20	Цервикална цитологија – Bethesda класификација и могућност комбинованог скрининга цитологије и HPV типизације у предикцији дисплазије PVU	Асист. др Душан Симић
12.20-12.40	Значај патохистолошког извештаја у онколошком праћењу пацијенткиња са раним и унапредовалим карциномом грлића материце	Асист. др Ана Ристић Петровић
12.40-13.00	Савремене терапијске опције у лечењу болесница са унапредовалим карциномом грлића материце	Доц. др Ирена Цонић
13.00-13.10	Дискусија	
13.10-14.30	Пауза за ручак	
Тумори гастроинтестиналног тракта		
14.30-14.50	Патохистолошки аспекти лимфома гастроинтестиналног тракта	Асист. др Славица Стојнев
14.50-15.10	Клинички аспекти лимфома гастроинтестиналног тракта	Проф. др Иван Петковић

15.10-15.30	Ендоскопске карактеристике зупчастих (сератед) лезија колона	Проф. др Биљана Радовановић Динић
15.30-15.50	Значај микроморфолошких и имунохистохемијских карактеристика у диференцијалној дијагнози зупчастих лезија дебелог црева	Проф. др Иван Илић
15.50-16.10	Хирургија колоректалног карцинома	Доц. др Милица Несторовић
16.10-16.30	Колоректални карцином: Имунохистохемијска експресија ММР протеина и клиничко – патолошке карактеристике	Асист. др Тијана Денчић
16.30-16.50	Циљана терапија метастатског колоректалног карцинома	Др Миљана Џунић
16.50-17.00	Дискусија	

*Симпозијум је акредитован одлуком Здравственој саветиња број А-1-1117/23
(8 поена за предаваче, 4 поена за слушаоце)*

Симпозијум помогли:



Књига сажетака

Глобално тренутно и будуће оптерећење малигним туморима: Где смо ту ми?

Никола Миленковић¹, Мирко Илић², Миљан Крстић^{3,4}

¹Одељење за санитарно епидемиолошки надзор, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

²Центар за контролу и превенцију болести, Институт за јавно здравље Ниш, Србија

³Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

⁴Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Србија

Према проценама Светске здравствене организације (СЗО) у 2019. години, рак је први или други водећи узрок смрти особа млађих од 70 година у 112 од 183 земље и заузима треће или четврто место у још 23 земље.¹ Оптерећење инциденцијом рака и mortalитетом брзо расте широм света; ово се одражава и на старење и на раст становништва, као и промене у преваленцији и дистрибуцији главних фактора ризика за рак, од којих су неки повезани са социо-економским статусом.²

У овом раду коришћени су подаци из публикације, Малигни тумори у Републици Србији 2020. година³ и процењени подаци GLOBOCAN-а за 2020. годину о учесталости и умирању од рака објављене од стране Међународне агенције за истраживање рака⁴.

Циљ рада је да пружи свеобухватну процену оптерећењем малигним туморима у Србији и упореди их са релевантним подацима у свету.

У Србији је током 2020. године од свих малигну тумора оболело 41419 особа (22110 мушкараца и 19309 жена). Исте године од рака је умрло 20767 особа оба пола, 11611 мушкараца и 9156 жена.³ Према последње објављеним подацима из 2020. године водеће локализације у оболевању од рака код оба пола су плућа и бронх (16,7%), колон и ректум (12,2%), дојка (10,8%), кожа без меланома (6,1%) и мокраћна бешика (5,7%), док су водеће локализације у умирању плућа и бронх (24,1%), колон и ректум (11,7%), дојка (8,8%), панкреас (5,6%) и простата (5,1%).³ Процењује се да је у 2020. години регистровано 19,3 милиона нових случајева и 10 милиона смртних случајева од рака широм света.⁵ Водеће локализације у оболевању од рака код оба пола у свету за 2020. годину су дојка (11,7%), плућа и бронх (11,4%), колон и ректум (10,0%), простата (7,3%) и желудац (5,6%), док су водеће локализације у умирању плућа и бронх (18,0%), колон и ректум (9,4%), јетра (8,3%), желудац (7,7%) и дојка (6,9%).⁵

Превенција малигну болести има велики потенцијал и најефикаснија је у спечавању умирања од малигну болести, као и доста јефтинија у односу на лечење. Према подацима у свету учешће у умирању од превентивних малигну болести је знатно нижа у односу на податке у Србији. Оптерећеност малигну болестима је већа у Србији у односу на свет. У свету је продужено укупно преживљавање од момента постављања дијагнозе у односу на Србију.

Кључне речи: инциденција, mortalитет, локализација тумора, превентивне малигне болести

Литература:

1. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghs-leading-causes-of-death
2. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021;127(16):3029-3030.
3. Malignant tumours in Republic of Serbia 2020. Eds: Miljus D, Zivkovic Perisic S, Bozic S. Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut", 2022.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, 2018.
5. Sung H, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.

Улога тумор-инфилтришућих лимфоцита у слабо диферентованом карциному дојке

Никола Живковић^{1,2}, Маја Јовичић Миљентијевић^{1,2}, Ана Цветановић^{1,3}, Милош Костић¹,
Миодраг Ђорђевић^{1,4}

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

³ Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

⁴ Клиника за ендокрину хирургију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Карцином дојке представља један од водећих узрока морбидитета и морталитета од малигних болести у женској популацији. Како са терапијског, тако и са дијагностичког аспекта чини велики изазов у свакодневној пракси лекара који су усмерени на рад са овом групом пацијенткиња. Карактерише се, врло често, непредвидивим клиничким током, али још већим дијапазоном хистолошке презентације. Постоји велики број класификација, које се периодично обнављају, али задњих година примат заузима молекуларна класификација карцинома дојке. Класификација се у првом реду заснива на одређивању хормонске зависности малигних ћелија у односу на естроген (ER), прогестерон (PR), као и праћење експресије фактора раста – херцептина (HER2) и пролиферативног индекса Ki67. Од свих малигних тумора из класификације посебну пажњу привлаче троструко негативни (ER-, PR- и HER2-) и HER2 позитивни карциноми дојке. Они спадају у подтипове са високом стопом релапса и гором прогнозом.

Резултати претклиничких и клиничких истраживања у последњих 5 година показали су да је присуство лимфоцитног инфилтата у туморском ткиву уско повезано са бољим одговором на неoadјувантну терапију и већим бројем патолошки комплетних одговора (енгл. *pathological complete response*, pCR) које су повезане са дужим слободним интервалом болести као и дужим преживљавањем у овим типовима карцинома дојке. Велики број болесница има одговор на неoadјувантну терапију чак 70% до 90%, али је проценат патолошки комплетних одговора само 10% до 25% зато је потребно одредити ону групу болесница које ће имати највећи бенефит од неoadјувантне терапије јер је pCR предиктор дужег преживљавања и мање стопе релапса. У узорцима са „core“ или инцизионе биопсије потребно је одредити проценат туморског ткива богатог интратуморским и стромалним лимфоцитима. Посебну групу данас чине такозвани „lymphocyte-predominant breast cancer“ где је проценат ткива богат лимфоцитима преко 50% и који имају најбољу прогнозу. Међународна радна група за тумор инфилтришуће лимфоците (ТИЛ) је 2014. године дала препоруку за скорирање тумор-инфилтришућих лимфоцита у карциномима дојке.

Уочена је висока корелација између молекуларних подтипова карцинома дојке и имунског одговора. Троструко негативни и HER2 позитивни карциноми поседују већу количину ТИЛ у односу на хормон зависне карциноме. Али, свакако сви молекуларни подипови могу да поседују већу или мању количину лимфоцита. Претпоставља се да ТИЛ одражавају мутационо оптерећење тумора које је знатно ниже у хормон зависним карциномима дојке. Веће мутационо оптерећење је повезано са експресијом већег броја неоантигена што је показало значајну предикцију у преживљавању након примене *checkpoint* инхибитора у терапији, нарочито у троструко негативном карциному. Међутим, корелација између мутационог оптерећења и имунског састава је сложена. Са степеном и природом клоналности, мутација игра кључну улогу у одређивању да ли фаворизује или инхибира имунски посредовану туморску контролу. У троструко негативном карциному веће мутационо оптерећење и већа геномска хетерогеност је повезана са нижим нивоом ТИЛ. Ово се може објаснити имуно *editing*-ом, што је резултат селекције клонова туморских ћелија са мањом имуногеношћу, упркос великом броју мутација. Описано „бекство“ од имунског надзора је повезано са мањим ТИЛ и већом хетерогеношћу тумора, што управо и објашњава негативну корелацију ТИЛ и мутационог оптерећења тумора.

Кључне речи: карцином, дојка, сентинел нодус, аксила

Значај биопсије лимфног нодуса стражара у хируршком лечењу карцинома дојке

Миодраг Ђорђевић^{1,2}, Светлана Јовановић^{1,2}

¹ Клиника за ендокрину хирургију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

² Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија

Карцином дојке представља најчешћи малигни тумор у женској популацији, а истовремено и најчешћи узрок смрти од малигнух болести код жена. Због богате лимфне дренаже дојке најчешћи пут ширења карцинома дојке је лимфогени, а лимфни чворови у пазуху су најчешће место које малигне ћелије карцинома дојке насељавају. Онколошки принцип лечења карцинома дојке подразумева патохистолошку потврду о статусу аксиларних лимфних нодуса, односно да ли у њима има метастаза или не. Дијагностичка дисекција аксиларних лимфних нодуса може последично да изазове одређене постоперативне компликације, као што су губитак сензибилитета у ахили, смањена покретљивост руке, хронични лимфедем руке. Истраживања су показала да у око 70% случајева код карцинома дојке клинички негативни аксиларни лимфни нодуси (cN0) су и патохистолошки негативни на метастазе (pN0). Сентинел лимфни нодус или лимфни нодус стражар представља први нодус у који се врши лимфна дренажа из одређеног подручја дојке низводно од тумора. То је први нодус у који ће карцином дојке да метастазира лимфогеним путем. Постоје неколико начина обележавања и детекције лимфног нодуса стражара. Златни стандард у обележавању овог лимфног нодуса је двоструко обележавање, метиленско плавом бојом и радиоактивним обележивачем (Tc 99m). Сензитивност двоструког обележавања према светским истраживањима износи око 95%. Екстирпација овог нодуса, као и патохистолошка потврда да у њему нема метастаза карцинома дојке може поштедети пацијенткиње оболеле од ове болести беспотребне дисекције аксиларних лимфних нодуса.

Кључне речи: карцином, дојка, сентинел нодус, аксила

Улога радиотерапије у мултидисциплинарном третману карцинома дојке

Милица Радић^{1,2}, Иван Петковић^{1,2}, Ирена Цонић^{1,2}, Ана Цветановић^{1,2},
Катарина Бранковић²

¹Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија

²Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Радиотерапија је медицинска дисциплина која се заснива на примени јонизујућег зрачења у лечењу болести. Данас се најчешће примењује као један од комплементарних тераписких модалитета у оквиру мултидисциплинарног лечења малигну болести, па се у том контексту користи термин радијациона онкологија, али је њена примена могућа у терапији појединих немалигну болести, као што су бенигни тумори, васкуларни поремећаји, имфаламаторне, дегеративне неуролошке и системске болести. Основни принцип ове методе подразумева употребу честица (електрони, неутрони, протони) и зрачних снопова (X и гама зрачење) велике енергије, који претварају атоме у јоне, што доводи до оштећења генетског материјала живе ћелије – ДНК молекула. Тераписка примена јонизујућег зрачења достиже свој врхунац захваљујући технолошком развоју радиотерапијских апарата и увођењем линеарних акцелератора, што утиче на развој техника планирања зрачења. На нивоу данашње опремљености радиотерапијских центара могуће је изводити широку лепезу техника зрачења: од 2D-конвенционалне и 3D-комформалне (3D CRT) до интезитетом зрачног снопа модулисане PT (IMRT) и стереотаксичних техника зрачења (X и *gamma knife*) па све до брахитерапије дојке. Универзитетски Клинички Центар Ниш располаже са 4 LINAC-а на којима се спроводе конформалне транскутане технике зрачења (2D, 3DCRT, IMRT и VMAT).

Током конзилијарног прегледа, након увида у комплетну медицинску документацију, стадијум болести, предиктивне и прогностичке параметре, перформанс пацијента и придружене болести, развија се стратегија лечења. У зависности од развојне фазе малигну болести, радиотерапија карцинома дојке се примењује самостално или у комбинацији са другим тераписким методама код око 50% онколошких пацијената (као куративна, локална или локорегионална терапија), а код преосталих 50% као палијативна терапија. Стандард представља примена конформалних техника транскутане радиотерапије дојке, где се зрачна поља конформално прилагођавају циљним волуменима, а условљена су претходно спроведеном хируршком лечењу, или локализацијом секундарних депозита у стадијуму метастатске болести. Пут пацијента, представља комплексан процес, који почиње обрадом пацијента на MSCT симулатору, позиционирањем и имобилизацијом, циме се стиче увид у анатомију, циљне волумене и дефинишу параметри плана у циљу репродукције зрачног третмана. На серији пресека, у систему за планирање, приступа се делинацији циљних органа, као и органа од ризика, које треба изоставити из дозне дистрибуције, тј. органа о цијој се радиотолеранцији посебно води рачуна, у циљу превенције акутних и касних компликација. Следећи корак у планирању је прописивање дозе и начин фракционисања, а план је комплетан тек након дефинисања параметра зрачења, аранжмана поља, поставке изоцентра и оптимизације дозе која је у домену медицинских физичара. Након верификације плана и провере дозне дистрибуције на таргет волумене и органе у непосредној околини, пацијент се позиционира сходно претходно одређеним параметрима плана, следи провера "low dose скенером" или портал графijом, и коначна испорука дозе. Током трајања целокупног зрачног третмана, пацијент је редовно праћен у циљу превенције и ране детекције акутних компликација.

Напредније технике, условљене техничком опремљеношћу радиотераписких центара, односе се на примену DIBH, односно испоруци дозе у контролисаном инспиријуму, парцијално озрачивање дојке као и незаобилазна интерстицијална брахитерапија дојке, са циљем конформалнијег приступа циљним волуменима и минимизацији како раних тако и касних компликација.

Кључне речи: конформална радиотерапија, делинација, фракционисање дозе

Цервикална цитологија – *Bethesda* класификација и могућност комбинованог скрининга, цитологије и HPV типизације у предикцији степенa дисплазије PVU

Душан Симић¹

¹Дом здравља Ниш, Србија

Дуги низ година цервикални брис по Папаниколау је био „златни стандард“ у превенцији рака грлића материце.

Организационо, скрининг се изводио на нивоу примарне здравствене заштите, у Домовима здравља и то у виду опортуног скрининга. Цервикалном цитологијом бавили су се практично и скоро искључиво само гинеколози и то након завршене школе из цервикалне цитологије. Увођењем *Bethesda* класификације, настаје период двоструког извештавања о резултатима цервикалног бриса (по Папаниколау и по *Bethesda-u*), да би се увођењем Националног скрининга на рано откривање рака грлића материце кренуло са едукацијама *de novo* и додатним обукама у виду усавшавања већ постојећих цитолога. Формира се план цитолошких лабораторија у Србији, те се у Нишу након отварања Нишке школе за цервикалну цитологију и едукације првих цитоскринера, 2019. године формира прва цитолошка лабораторија у Србији, по свим Европским стандардима.

Цитолошка лабораторија у Дому Здравља, покрива 4 округа (Нишки, Пиротски, Зајечарски и Топлички) и подразумева тзв. два „читања“ цитолошких налаза. Сви суспектни налази, као и 10% насумично одабраних иду на друго „читање“, које се изводи од стране висококвалификованих цитолога. Сви суспектни и патолошки резултати, потврђени од стране супервизора, даље се упућују, пре свега на колпоскопски преглед грлића материце и HPV типизацију, те сходно тој додатној дијагностици, у случају потребе, на биопсију и ендоцервикално узорковање материјала, те упућивање на хистопатолошки преглед.

У периоду од јануара 2021 до марта 2023. године, урађено је 66 биопсија, које су упућене на хистопатолошки преглед. Анализом података, утврђена је јако висока корелација између двоструко позитивног „читања“ налаза, потврђених позитивном HPV типизацијом са присуством дисплазије PVU. Од 66 урађених биопсија, само 7 није имало CIN на хистопатолошком прегледу, док се у јако високом проценту поклопио степен позитивног цитолошког налаза са степеном CIN -а.

Добро организованом цитолошком лабораторијом уз едуковани кадар и уз помоћ HPV типизације, као додатни део скрининга, могао би да се смањи број непотребних инвазивних дијагностичких процедура (биопсија), те установе нови алгоритми за превенцију и праћење диспластичних промена на грлићу материце.

Кључне речи: цитоскрининг, HPV типизација, суспектни налаз, дисплазија PVU

Значај патохистолошког извештаја у онколошком праћењу пацијенткиња са раним и узнапредовалим карциномом грлића материце

Ана Ристић Петровић^{1,2}, Славица Стојнев^{1,2}, Ирена Цонић^{1,3}, Миљан Крстић^{1,2}

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

³ Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Упркос постојању процедура за рану дијагностику, спровођењу превентивног скрининг програма, те дугом преинвазивном периоду у којем је могуће детектовати прекурсорне лезије и перзистентну HPV инфекцију, карцином грлића материце и даље представља један од водећих узрока смрти од карцинома код жена у Србији. Највећа учесталост ин ситу карцинома је на почетку четврте деценије живота, а око 50% случајева инвазивног карцинома се дијагностикује пре 40. године. Најважнији фактор у канцерогенези је инфекција онкогеним сојевима хуманог папилома вируса. Уплив нових терапијских модалитета, на бази *PARP* инхибитора, моноклоналних антитела, инхибитора тирозин киназе, захтева бољу стратификацију пацијенткиња, и класификацију према молекуларном статусу. Улога патолога у онколошком праћењу карцинома грлића материце и адекватном одабиру терапијског модалитета је од изузетног значаја, почевши од правилног узорковања ткива, преко садржајног патохистолошког извештаја, до одређивања експресије протеина, који могу имати утицај на даљи ток лечења.

Патохистолошки налаз на биопсији грлића материце би требало да буде информативан и да садржи присуство/одсуство CIN3 (енгл. *cervical intraepithelial neoplasia*), CGIN (енгл. *cervical glandular intraepithelial neoplasia*), SMILE (енгл. *stratified mucin producing intraepithelial lesions*), инвазије и омогући гинекологу планирање радикалности хируршке интервенције. Патохистолошке карактеристике које индиректно указују на присуство инвазије су CIN3 у ендоцервикалним жлездама и мултифокално, луминална некроза, хиперматурација и еозинофилија базалног слоја, губитак базалног палисадирања и базалне мембране, присуство ангулираних туморских пупољака (енгл. *budding*), инфламаторна и стромална реакција. Одређивање експресије p16 и Ki67 је значајно у случају CIN2. Уз *punch/loop* биопсију грлића, патолог треба да процени и цитолошки брис.

Обухватност конизације најбоље може проценити патолог обележавањем бојом шест ресекционих маргина, што омогућава најпрецизније одређивање удаљености промене од хируршке маргине и лакше мерење дубине инвазије. Да би се на ткивним исечцима виделе све маргине конуса требало би их сећи уздужно, почевши од једне ресекционе маргине и сваким следећим пресеком на удаљености од 2-3 mm. Прогностички параметри, које би требало назначити су: величина примарног тумора, мултифокалност и локализација на грлићу. Утицај на прогнозу има и хистолошки тип, аденокарцином са најгором, следи сквамoцелуларни карцином настао високо у метапластичном епителу ендoцервикса, а најбољу прогнозу има добро диферентовани кератинизирајући сквамoцелуларни карцином. Хистолошки градус је независтан прогностички параметар за G3 туморе.

У моменту постављања дијагнозе стадијум болести је најзначајнији прогностички фактор, и одређује се уз гинеколошки и радиолошки налаз. Прогностички фактори код оперисаних пацијенткиња су: дубина инвазије, лимфоваскуларна инвазија, инфламаторна реакција, проширеност тумора на доњи утерини сегмент и тело материце, захваћеност параметрија и лимфних нодуса. Пацијенткиње са више неповољних прогностичких фактора захтевају континуирано праћење због очекивања рецидива.

Новији прогностички фактори у литератури су ниво хемоглобина, серумска концентрација сквамoцелуларног карциномског антигена, број тромбоцита, туморска васкуларизованост / ангиогенеза, DNK плоидија, генотипизација HPV инфекције, итд. Најновији терапијски модалитети се базирају на манипулацији сигналних путева, а крајњи циљ је увођење персонализоване, циљане, молекуларне терапије у лечење карцинома грлића материце. Допуна патохистолошког извештаја, увођењем поузданог панела имунохистохемијских маркера омогућила би молекуларну

класификацију карцинома грлића материце, персонализован приступ у праћењу пацијенткиња и одабиру терапије. Пацијенткиње на повећаном ризику за рецидив и прогресију болести биле би интензивније контролисане, или пак раније разматране за радикалну хистеректомију, док би се код пацијенткиња са малим ризиком клиничко праћење свело на редовне гинеколошке контроле.

Кључне речи: интраепителна неоплазија, хумани папилома вирус, прогностички фактори

Савремене терапијске опције у лечењу болесница са узнапредовалим карциномом грлића материце

Ирена Цонић^{1,2}, Славица Стојнев^{1,3}, Миљан Крстић^{1,3}, Ана Ристић Петровић^{1,3},
Иван Петковић^{1,2}

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

³ Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Палијативна хемотерапија има циљ да ублажи симптоме и побољша квалитет живота болесница. Примена цисплатина био је стандард лечења дуги низ година. Међутим, ефикасност није била задовољавајућа због ниске стопе одговора, кратког времена до прогресије болести (енгл. Progression free survival, *PFS*) и укупног преживљавања (енгл. Overall survival, *OS*). Дублети на бази цисплатина са топотеканом или паклитакселом показали су супериорност у односу на монотерапију цисплатином у смислу одговора на терапију и *PFS*. Комбинација три лека паклитаксел-ифосфамид-цисплатин (ТИП) је показала обећавајуће одговоре и сматра се активним режимом са прихватљивом токсичношћу код узнапредовалог / релапсираног карцинома грлића материце.

Велико рандомизовано испитивање фазе 3 (GOG-204) које упоређује четири различита дублета на бази цисплатина са паклитакселом, топотеканом, гемцитабином или винорелбином нису показали супериорност било ког режима. Ипак, паклитаксел-цисплатин је показао највећу стопу одговора, *PFS* и *OS* и сматран је преферираним режимом на основу равнотеже између профила ефикасности и токсичности.

Ангиогенеза тумора игра значајну улогу у прогресији карцинома грлића материце. Бевацизумаб спречава ангиогенезу тумора блокирањем васкуларног ендотелног фактора раста. Студија GOG-240 истраживала је додавање бевацизумаба хемотерапији у рандомизованом испитивању фазе 3 у којем је *OS* био примарна крајња тачка код болесница са карциномом грлића материце стадијума IVB или рекурентним карциномом. Студија је показала да је медијана *OS* је значајно продужена додатком бевацизумаба и неплатинасти дублет није супериорнији од цисплатин-паклитаксела, ни у популацији која је претходно лечена цисплатином. Комбинација паклитаксела и карбоплатина може се сматрати алтернативом за пацијенте који нису кандидати за цисплатин. Комбинација од карбоплатин / паклитаксел / бевацизумаб се проучава у мултицентричном, једноструком, интервентном испитивању (SESILIA), ради процене безбедност и ефикасност комбинације у рекурентним и/или метастатски рак грлића материце.

Паклитаксел и цисплатин у комбинацији са бевацизумабом сматрају се преферираним режимом прве линије код метастатских или рекурентних карцинома грлића материце заснован на равнотежи између ефикасности и токсичности профил.

Код болесница код којих се јавља прогресија након терапије прве линије, препоручивани су цитостатици, укључујући винорелбин, топотекан, гемцитабин или паклитаксел везан за наночестице албумином. Међутим, стопе одговора су ниске и трајање одговора је кратко. Код неких болесница долази до развоја само мањих метастаза у плућима, и може се спровести стереотактичном радиотерапија (РТ) која често одлаже системско хемотерапија током значајног временског периода. Студија KEYNOTE- 826 је мултицентрична, двоструко слепа, рандомизована, плацебо контролисана студија која је пратила ефикасност и сигурност примене пембролизумаба у комбинацији са паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и карбоплатином, са или без бевацизумаба код болесница са перзистентним, рекурентним карциномом грлића материце у првој линији лечења који нису били лечени хемотерапијом осим у комбинацији са зрачном терапијом. Преживљавање без прогресије и укупно преживљавање били су значајно дужи са пембролизумабом него са плацебом међу пацијентима са перзистентним, рекурентним или метастатским карциномом грлића материце који су такође примали хемотерапију са или без бевацизумаба.

РТ имати важну улогу код пацијената са рекурентном болешћу, код олигометастатске болести и пацијената са нодалним метастазама у пелвичном, периаорталном и/или супраклавикуларном региону јер доводи до продуженог *PFS*.

Кључне речи: палијативна хемотерапија, неоангиогенеза, имунотерапија, стереотаксична радиотерапија

Патохистолошки аспекти лимфома гастроинтестиналног тракта

Славица Стојнев^{1,2}, Миљан Крстић^{1,2}, Иван Петковић^{1,3}, Ирена Цонић^{1,3},
Ана Ристић Петровић^{1,2}

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

³ Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Лимфоми гастроинтестиналног тракта (ГИТ) су ретки и чине свега 1-4% неоплазми ГИТ. Гастроинтестинални систем је најчешћа екстранодална локализација нон-Хочкин лимфома (НХЛ) и чини 30-40% свих екстранодалних НХЛ. Иако су примарни гастроинтестинални лимфоми веома ретки, органи дигестивног тракта су често захваћени НХЛ, те свака лезија која се детектује у дигестивном тракту пацијената са лимфомом неопходно захтева патохистолошку дијагностику. Упркос убрзаном развоју нових дигиталних имџинг дијагностичких техника, ендоскопска биопсија са патохистолошким прегледом још увек представља златни стандард и најважнију клиничку методу у дијагностици гастроинтестиналних лимфома.

Патохистолошки, лимфоми у ГИТ-у представљају веома хетерогену групу неопластичних лимфопродиферација које по свом биолошком понашању могу бити индолентни, агресивни и веома агресивни лимфоми. Лимфоми ГИТ-а могу се презентовати као локализоване масе или као мултифокална болест, са континуалним или дисконтинуалним захватањем више сегмената дигестивног тубуса. Могу бити сачињени од Б, Т или НК ћелија. Б-ћелијски лимфоми су много чешћи у односу на неоплазме Т/НК ћелијског порекла. Лимфоми са највећом учесталошћу у дигестивном тракту су дифузни Б-крупноћелијски лимфом (ДЛБЦЛ) и лимфом маргиналне зоне или МАЛТ лимфом. Остали хистолошки типови лимфома, попут фоликуларног лимфома, мантле-ћелијског лимфома, лимфома удруженог са ентеропатијом и других, сусрећу се много ређе. Најчешћа локализација лимфома ГИТ је желудац, а затим следе танко црево и илеоцекални регион.

Откриће удружености инфекције Хеликобактер пилори и лимфома желуца довело је до велике промене у терапијском приступу овој болести. Поред тога, рељеф епидемиологије лимфома значајно је измењен високо ефикасном ретровирусном терапијом која је редуковала утицај ХИВ-а као фактора ризика за појаву гастроинтестиналних лимфома. Посебан значај међу гастроинтестиналним лимфомима има група интестиналних лимфома Т/НК-ћелијског порекла, којима је својствена појава у цревима, а који могу бити удружени са хроничним инфламаторним поремећајима дигестивног тракта, што клинички и патохистолошки компликује њихово препознавање и отежава дијагностику.

у току десетогодишњег периода (2011-2020) у Центру за патологију Универзитетског клиничког центра у Нишу, укупно је дијагностиковано 952 лимфома, од чега је било 92 случаја лимфома ГИТ, што чини 9.7% свих лимфома. Више од половине случајева дијагностиковано је у желуцу, 60.9%. У већини случајева лимфома желуца дијагноза је постављена на малим ендоскопским биопсијским узорцима, док је у мањем, али не и занемарљивом броју случајева (12.5%) дијагноза постављена на оперативном, хируршком материјалу добијеном комплетном или парцијалном гастректомијом. У погледу патохистолошких типова, доминирали су лимфоми Б-ћелијског порекла. Лимфоми зрелих Б-ћелија чинили су 92.4% укупног броја дијагностикованих лимфома, док су неоплазме НК/Т-ћелијског порекла биле далеко малобројније. Дијагностиковано је свега 7 случајева НК/Т-ћелијских гастроинтестиналних лимфома (7.6%). Међу лимфомима Б-ћелијског порекла убедљиво највећу учесталост имао је ДЛБЦЛ, који чини 46.7%, а затим следе МАЛТ лимфом (23%) и мантле-ћелијски лимфом (15%).

Патохистолошка дијагноза лимфопродиферативних болести је захтеван и компликован задатак, како због разноврсности хистолошких слика различитих типова лимфома, тако и због диференцијално дијагностичких могућности које обухватају бројна реактивна и инфламаторна стања, као и друге неоплазме. Задатак патолога је да клиничару обезбеди тачну и прецизну дијагнозу која је неопходна за терапијску и прогностичку стратификацију пацијената, избор

адекватних додатних дијагностичких процедура и примену савремене персонализоване и циљане терапије, која значајно побољшава исходе болести.

Кључне речи: нон-Хочкин лимфоми, дифузни Б-крупноћелијски лимфом, Хеликобактер пилори

Литература:

1. Крстић М, Стојнев С. Лимфоми гастроинтестиналног тракта. 1. изд. – Ниш: Медицински факултет Универзитета у Нишу: Свен, 2022.
2. Krstic M, Stojnev S, Petkovic I, Conic I, Zujovic J, Milosevic V. Pathomorphological and clinical features of diffuse large B-cell lymphoma in Southeastern Serbia – seven-year experience at a tertiary center. J BUON 2021; 26(6): 2536-43.
3. Stojnev S, Krstic M, Ristic A, Petkovic I, Conic I, Ristic Petrovic A, Todorovic J, Mladenovic M. Association of STAT3 expression and enhanced angiogenesis in primary extranodal diffuse large B cell lymphoma. The 33rd European Congress of Pathology, 29-31 August 2021. In Virchows Arch 2021; 479 (Suppl 1):S177-S177.
4. Stojnev S, Krstic M, Todorovic J, Mladenovic M. Morphometric analysis of neoplastic and non-neoplastic lymphoid infiltrate in endoscopic biopsies of gastric mucosa. 18th Meeting of the European Association for Haematopathology EАHP 2016; Program, LYS-P-61, p.42. September 3-8th 2016, Basel, Switzerland.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.

Клинички аспекти лимфома гастроинтестиналног тракта

Иван Петковић^{1,2}, Славица Стојнев^{1,3}, Ирена Цонић^{1,2}, Милица Радић^{1,2}

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

³ Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Гастроинтестинални тракт представља једно од најчешћих екстранодалних места појаве лимфома. Примарни лимфоми гастроинтестиналног тракта (Л-ГИТ) су најчешће хистогенетског порекла зрелих Б лимфоцита, док доста ређе потичу од зрелих Т/НК ћелија. Гледано по инциденти појаве зрелих Б ћелијских Л-ГИТ, утврђен је следећи поредак: мантл ћелијски лимфом (МЋЛ), екстранодални лимфом маргиналне зоне (МАЛТ), дифузни Б крупноћелијски лимфом (ДБКЛ), и много ређе фоликуларни лимфом (ФЛ), остали екстремно ретко. Појава Т/НК ћелијских лимфома гастроинтестиналног тракта је такође могућа, пре свега у склопу појаве: ентеропатија асоцираног Т ћелијског лимфома (ЕАТЛ), раније тип 1, који је удружен са дуготрајном целијакијом, и мономорфног епителиотропног интестиналног Т ћелијског лимфома (МЕИТЛ), раније тип 2 ЕАТЛ, који није асоциран са претходећом целијакијом.

МЋЛ је веома често екстранодалан. У трећини случајева појављује се у клиничкој форми мултипле лимфоматозне полипозе (МЛП) која се одликује појавом дифузних полипоидних инфилтрата у целом дигестивном тубусу, узрокујући полиморфне дигестивне манифестације. МАЛТ лимфом се често може наћи у желуцу, неретко удружен са инфекцијом *Helicobacter pylori* са клиничком сликом асимптоматске или симптоматске болести. ДБКЛ је у око 40-60% екстранодално локализован на презентацији, пре свега у дигестивном тракту (желудац, колон). ФЛ и остали су екстремно ретки, али описани као могуће екстранодалне локализације. ЕАТЛ је удружен са дугопретходећом целијакијом и малнутрицијом која у једном моменту постаје резистентна на сваки вид терапије са појавом прогресивне клиничке слике, што импликује девијацију болести ка лимфому. МЕИТЛ (тип 2 ЕАТЛ) настаје као де ново неоплазма без претходећег спруа.

У терапијском смислу МЋЛ у форми МЛП се третира истим индукционим режимима, као и нодална форма болести, индукционом имунохемиотерапијом (Ритуксимаб + антрациклин базирана терапија) са терапијом одржавања Ритуксимабом код старијих од 65 година, нудећи пролонгацију оба интервала: периода до прогресије (енгл. Progression free survival, PFS) и укупног преживљавања (енгл. Overall survival, OS). Пацијенти млађи од 65 година третирају се агресивнијим режимима који укључују Ритуксимаб + антрациклинску индукцију уз обавезан додаток високих доза Цитарабина уз консолидацију одговора високодозном хемиотерапијом са аутологном потпором у првој ремисији или повољном одговору. Овај приступ пружа побољшање PFS и OS. Релапс у МЋЛ је готово неизоставан. Третман тих ситуацију укључује примену Брутон тирозин киназних инхибитора Ибрутиниба или Акалабрутиниба, као и других агенаса са ретком могућношћу евентуалне алогене трансплантације код млађих пацијената која би могла направити плато у OS. МАЛТ лимфом се третира у симптоматској болести, било ерадикационом терапијом за *Helicobacter pylori* (у раном стадијуму) или применом Ритуксимаба са или без хемиотерапије на бази алкиланата и ређе антрациклина. ДБКЛ захтева третман индукционом имунохемиотерапијом на бази Ритуксимаба и антрациклина (СНОР и сл.) у 6-8 циклуса. Око 60-70% пацијената бива излечено, пре свега је повољна прогноза желудачног ДБКЛ. У случају релапс/ рефрактарне болести опције су ограничене али има помака увођењем нових моноклоналних агенаса, биспецифичних антитела, CAR-T ћелијске терапије. ЕАТЛ и МЕАТЛ су веома рђаве прогнозе са малим помацима у иновацији третмана где је антрациклинска индукција дала слабе резултате, док режими са високодозним метотрексатом (IVE/MTX) или Л-Аспарагиназом имају нешто боље резултате са обавезном консолидацијом примарног одговора високодозном хемиотерапијом и аутологном потпором, што је ретко могуће у реалној клиничкој пракси.

Кључне речи: мантл ћелијски лимфом, екстранодални лимфом маргиналне зоне, дифузни Б крупноћелијски лимфом, ентеропатија асоцирани Т ћелијски лимфом, мономорфни епителиотропни Т ћелијски лимфом

Ендоскопске карактеристике колоректалних тумора

Биљана Радовановић Динић^{1,2}, Иван Илић^{2,3}, Снежана Тешић Рајковић^{1,2}, Миљан Крстић^{2,3}

¹Клиника за гастроентерохепатологију, Универзитетски клинички центар Ниш

²Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

³Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Колоноскопија је од 1963. године златни стандард у дијагностици колоректалних тумора, као и у уклањању истих у случајевима када су испуњени одређени услови за то. Предуслов за оптималну визуализацију колоректалних тумора током колоноскопије јесте добра припрема пацијента (види се више од 90% мукозе) уз интубацију цекума. Такође, успех колоноскопије зависи од старосне доби и конституције пацијента, ранијих операција и/или перитонитиса и компликоване дивертикулозне болести колоректума. Као и свака инвазивна метода колоноскопија има контраиндикације које могу бити релативне и апсолутне.

Ендоскопичари у поједним случајевима не виде туморе колона који су присутни, и чија прогресија у колоректални карцином (КРК) може објаснити појаву тзв. интервалних КРК. У циљу што боље дијагностике колоректалних тумора (поготово флат и улегнутих – депресивних лезија) током колоноскопије, долази до равоја хромоендоскопских и увећавајућих техника. Ове технике омогућавају да се што боље виде абнормалности у жлезданој цитоархитектуре и процени дубина субмукозне инвазије. Хромоендоскопија подразумева бојење површине мукозе дебелог црева за време колоноскопије за потврду и детаљни преглед лезија. Бојења су од посебне користи када се комбинују са зум ендоскопијом. *Narrow band imaging (NBI)* је новија ендоскопска техника која омогућава бољу визуализацију слузнице и васкуларног цртежа употребом специјалних филтера. Постоји ендоскопска „*pit pattern*“ класификација полипа колоректума на зум ендоскопији након бојења слузнице индиго кармином.

Колоректални тумори, на основу својих хистолошких карактеристика деле се на бенигне и малигне. У бенигне туморе колоректума спадају осим аденома, хипепластични полипи, *serrated* аденоми, *flat* аденоми, хамартроматозни полипи и инфламаторни полипи.

Аденоми колоректума се иницијално могу презентовати као солитарни или мултипли. Солитарни аденоми се откривају у 65% болесника са аденомима. Најчешће су локализовани у дисталном делу дебелог црева. Мултипли аденоми могу бити синхрони и метахрони. Вероватноћа налаза мултиплих аденома, у људи преко 60. године живота је 40-55%.

Резултати различитих колоноскопских, хирушких и аутопсијских студија скоро да су подударни када је у питању локализација (анатомска дистрибуција) аденома. Дистрибуција аденома је у складу са дистрибуцијом КРК што иде у прилог теорији „*adenoma-carcinoma sequence*“. Аденоми су најчешће заступљени у сигмоидном делу колона (43-47,5%). Према десном колону њихова заступљеност опада. Дистрибуција аденома је у вези са животном доби оболелог. У младјих особа аденоми су најфреквентнији у дисталном делу колона односно, у ректуму. У 22,6% асимптоматских болесника старијих од 40 година аденоми се налазе унутар 60 cm од аналног отвора. У мушкараца старијих од 60 година аденоми су доминантно деснострано локализовани. *Serrated* аденоми су важни прекурсори КРК проксималног колона. То су углавном *flat* лезије и колоноскопски се теже детектују од осталих аденома.

Величина аденома дебелог црева варира од пар mm до 10 и више cm, мада су описани и монотубуларни (захваћена само једна крипта) и олиготубуларни (мање од 20 крипти) аденоми. 95% је мање од 20 mm. Сензитивност колоноскопије је 75% за мале аденоме (1-5 mm), 85% за аденоме средње величине (6-9 mm) и 95% за велике аденоме (веће од 10 mm) и карциноме. Аденоми који су дијаметра 5 mm и мање називају се микроаденоми. Ови аденоми се често верификују током колоноскопије али су малог биолошког или клиничког значаја. Раније се сматрало да су ове лезије скоро увек ненеопластичне међутим, бројне студије су показале да 30-50% ових полипа припада

аденомима. У наследном неполипозном колоректалном карциному сваки мали аденом може имати вилозну структуру или тешку дисплазију.

У односу на макроскопски облик (конфигурацију) аденоми могу бити полипоидни или неполипоидни. Полипоидни аденоми се у односу на мобилност (фиксираност према околној мукози) деле на: педункулиране, семипедункулиране, семисесилне и сесилне. Педункулирани аденоми имају малу (обично дијаметра < 40 mm) полукугlastу или кугlastу полипоидну главицу која је петељком везана за зид дебелог црева. Педункулирани аденоми су већег дијаметра од сесилних. Сви аденоми сигме су углавном педункулирани. Не-полипоидне („равне“) лезије су ендоскопски теже уочљиви полипи. За њихову бољу визуализацију користи се увећивајућа ендоскопија. Деле се на: 1. Заравњене (*flat*) аденоми и депресивне аденоме.

Ендоскопске карактеристике тумора дебелог црева у великој мери могу да утичу на даљи план лечења пацијента, односно да ли ће се верификовану тумор уклонити трансендоскопским или хирушким путем.

Кључне речи: полипоидни аденоми, *serrated* аденоми, *flat* аденоми, колоректални карцином

Значај микроморфолошких и имунохистохемијских карактеристика у диференцијалној дијагнози зупчастих лезија дебелог црева

Иван Илић^{1,2}

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Зупчасте лезије у колоректуму укључују све епителне неопластичне лезије, које показују морфологију попут зубаца на тестери у епителним криптама. Класификациони системи нозолошки деле зупчасте полипе дебелог црева на три различите категорије, у првом реду истичући њихов микроморфолошки начин раста и цитодиференцијацију: 1) хиперпластични полипи, 2) сесилни *serrated* аденоми/полипи и 3) традиционални *serrated* аденоми. Захваљујући бољем разумевању патологије ових лезија и бољој хистопатолошкој анализи Светска здравствена организација је издала нову класификацију зупчастих лезија, која се заснива на морфолошким компонентама лезија, нивоу дисплазије и молекуларној патологији зупчасте лезије. Код *serrated* лезија са дисплазијом дисплазија може имати облик конвенционалне *adenoma-like* дисплазије, *serrated* дисплазије или традиционалне *serrated adenoma-like* дисплазије, а вишеструки морфолошки обрасци дисплазије се могу видети унутар једног полипа. Диспластична компонента може бити јасно ограничена од недиспластичних подручја зупчастог полипа. Зупчаста дисплазија задржава *serrated* архитектуру крипта, али су крипте обложене коцкастим до ниско цилиндричним ћелијама са хиперхромним увећаним једрима, смањеним цитоплазматским муцином и повећаним митозама. Традиционална *serrated adenoma-like* дисплазија показује комплексну назубљеност и вилозну архитектуру, са ресицама обложеним високим цилиндричним ћелијама са еозинофилном цитоплазмом. Једра су издужена и благо хиперхромна, али је степен атипичности мањи него код конвенционалне *adenoma-like* дисплазије. Ресице могу имати крипте абортивног типа дуж својих бочних ивица, што је такође описано у традиционалним зупчастим аденомима колоректума. Попут зупчастих лезија и полипа, муцинозне неоплазме апендикса ниског степена могу показати зупчасту архитектуру, али обично показују подручја са дугим филиформним ресицама без назубљености. Карактеристична зупчаста морфологија крипти се може објаснити великим бројем “заосталих” ћелија са дефектним аноиксом. Зупчасте лезије колоректума су прекурсори око једне трећине колоректалних карцинома. *Serrated* пут канцерогенезе је детектован у 15-40% колоректалних карцинома. Молекуларне карактеристике већине *serrated* полипа су мутације *BRAF* гена и *CIMP* (*CpG Island methylator phenotype*) позитиван механизам, који представља епигенетски губитак функције без мутације. Карциноми који настају у зупчастим лезијама обично су у проксималном колону и представљају непропорционални део карцинома идентификованог након колоноскопије. Већина *serrated* лезија и хиперпластичних полипа су случајни налази откривени у апендиксима који су уклоњени из других разлога. Велике лезије могу изазвати опструкцију и довести до апендицитиса и потенцијално се могу компликовати руптуром. Зупчаста полипоза (вишеструки зупчasti полипи у дебелом цреву) је стање повезано са повећаним ризиком од колоректалног карцинома, а непознате је етиологије. Анализа микроморфолошких карактеристика зупчастих лезија доприноси диференцирању хистолошких типова чак и на ендоскопској биопсији. Разлике у обрасцу експресије цитокератина 7 и 20, муцинских гликопротеина MUC5AC и MUC 2, p53 протеина и дистрибуцији пролиферативног Ki-67 антигена код различитих зупчастих лезија могу да укажу на различите путеве колоректалне карциногенезе и да буду дијагностички и прогностички корисне.

Кључне речи: *serrated*, класификација, лезија, колон, ректум

Хирургија колоректалног карцинома

Милица Несторовић^{1,2}, Горан Станојевић^{1,2}, Бранко Бранковић^{1,2}, Драган Михајловић², Никола Милутиновић², Александар Вукадиновић², Даница Миленковић²

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Клиника за дигестивну хирургију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Хирургија и даље представља примарни вид терапије ресектабилних тумора колона и ректума. Циљ хирургије карцинома колона и ректума је извођење куративне ресекције са што је могуће мањом стопом постоперативних компликација и смртности. Бољи резултати хируршког лечења имају елективне у поређењу са ургентним ресекцијама.

Хируршко лечење карцинома ректума, у односу на локализације на колону, има своје специфичности због анатомског положаја у карлици и потребе очувања континенције кроз презервацију сфинктера. Истовремено се не сме нарушити принцип онколошке радикалности. Стандард у оперативној техници карцинома ректума представља тотална мезоректална ексцизија (ТМЕ) која подразумева уклањање целокупног периректалог масног ткива са припадајућим лимфним нодусима, ограниченог мезоректалном фасцијом. Док је код ресектабилних карцинома хируршка ексцизија и даље примарни вид терапије, у случају узнапредовалог карцинома ректума најбољи резултати се постижу комбиновањем неoadјувантне хеморадиотерапије и операције. Код одређеног броја болесника након неoadјувантног лечења долази до комплетног клиничког и патолошког одговора. Још увек постоји дилема о даљем току лечења пацијената код којих се након неoadјуванте терапије утврди комплетан клинички одговор.

Хируршка радикалност утиче на прогнозу болесника. Болесници са радикалном ресекцијом и негативним маргинама имају боље преживљавање, као и они са већим бројем изолованих лимфних нодуса и они код којих је ресекција изведена у коректном хируршком плану. Из ових разлога је неопходна адекватна едукација хирурга и стандардизација хируршких процедура, нарочито када су у питању карциноми локализовани у дисталним партијама. Код ове групе болесника циљеви лечења су осим дугорочног преживљавања и смањења стопе локалних рецидива и добри функционални резултати.

Патохистолошка евалуација препарата након ресекције игра важну улогу у процени чинилаца који представљају ризик за појаву локалног рецидива. Она укључује осим процене особина тумора и процену успешности хируршке ресекције. Према истраживањима хирург је важан прогностички фактор преживљавања и појаву локалног рецидива. Постоји корелација између броја операција у установи, волумена појединачног хирурга и његове специјалности и исхода хируршког лечења ових болесника.

Кључне речи: тотална мезоректална ексцизија, неoadјувантне хеморадиотерапије, стандардизација хируршких процедура

Колоректални карцином: имунохистохемијска експресија *MMR* протеина и клиничко-патолошке карактеристике

Тијана Денчић^{1,2}

¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Србија;

² Центар за патологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Колоректални карциноми (КРК) су данас међу значајнијим узроцима обољевања и умирања широм света, нарочито у земљама са високим економским стандардом.

Колоректални карциноми су хетерогена група тумора који настанују на основу неколико различитих алтернативних механизма од којих сваки укључује различите комбинације генетских и епигенетских промена. Постоје различити путеви колоректалне карциногенезе: хромозомска нестабилност, микросателитска нестабилност (енгл. *Microsatellite instability, MSI*) и метилација CpG секвенци.

Код спорадичног колоректалног карцинома и хередишног неполипозног колоректалног карцинома *MSI* се јавља у око 15-20% случајева. *Missmatch repair (MMR)* протеини (*mutL* homologue 1 (*MLH1*), *mutS* homologue 2 (*MSH2*), *mutS* homologue 6 (*MSH6*) и *postmeiotic segregation increased 2 (PMS2)*) кодирани од стране истоветних *MMR* гена су нуклеарни ензими који учествују у поправљању неусклађености базе и базе и/или петље за уметање-брисање током репликације ДНК у ћелијама које пролиферишу. Инактивација једног од ових гена, услед соматских, герминативних мутација или епигенетског пригушивања, резултира поремећајем функционисања *MMR* система и развојем микросателитске нестабилности. Када је *MLH1* мутиран и/или епигенетски утишан, губи се из хетеродимерног комплекса. У том случају ће и *PMS2* бити одсутан из протеинског комплекса. Исто важи и за *MSH2* протеин и његовог везујућег партнера *MSH6* протеина. Међутим у случају губитка експресије *PMS2* или *MSH6* протеина, експресија *MLH1* и *MSH2* протеина остаје очувана при имунохистохемијској анализи.

Молекуларни фенотип колоректалног карцинома уско је повезан са његовим клиничким и патолошким карактеристикама, биолошким понашањем, прогнозом и одговором на терапију. *MSI* карциноме карактеришу специфичне демографске, клиничке и хистопатолошке особине. *MSI* КРК су чешћи код пацијената млађе животне доби, десностране анатомске локализације, код муцинозних аденокарцинома, *signet-ring* карцинома који су нарочито повезани са Линч синдромом, код медуларног карцинома, код КРК са израженом „*Crohn-like*“ реакцијом и тумор инфилтришућим лимфоцитима.

Дефицит *MMR*-а се може одредити помоћу различитих метода. Неке од метода су имунохистохемијска анализа *MMR* протеина базирана на пресецима парафинских туморских блокова и анализа на бази полимеразне ланчане реакције (PCR). Обе ове методе су комплементарне, али пружају различите информације. Имунохистохемијска анализа је једноставна, брза, јефтинија и доступнија метода. Специфичност методе је скоро 100%, а сензитивност је око 90% због постојања миссенце мутација *MMR* гена, тако да ензим постоји али је нефункционалан.

Када постоји губитак експресије ових поменутих *MMR* протеина постоји велика вероватноћа да се ради о Линч синдрому, стога се препоручује секвенционирање и/или тестирање на велике делеције/дупликације герминативних мутација *MMR* гена. Болесници са Линч синдромом имају предиспозицију за развој више карцинома у млађој животној доби истовремено и у току живота. Због тога је веома важно рано откривање носилаца ових мутација.

Значај одређивања *MSI* КРК се огледа пре свега у идентификацији пацијената са Линч синдромом. КРК са *MSI* фенотипом имају бољу прогнозу. Такође, *MSI* фенотип има и предиктивну улогу у планирању адјувантне терапије код пацијената у II стадијуму туморске болести. Одређивање *MSI* код метастатских КРК иако се јављају ретко у око 4-8% има значаја због примене имунотерапије.

Кључне речи: колоректални карцином, микросателитска нестабилност, имунохистохемијска анализа
Литература:

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:177–193.
2. Cysik AL, Nugent Z, Wightman RH, Singh H, McManus KJ. Characterizing Microsatellite Instability and Chromosome Instability in Interval Colorectal Cancers. *Neoplasia.* 2018; 20:943–950.
3. Gala M, Chung D. Hereditary colon cancer syndromes. *Semin Oncol.* 2011;38(4):490-9.
4. Berrino E, Aquilano MC, Valtorta E, et al. Unique patterns of heterogenous mismatch repair protein expression in colorectal cancer unvel different degrees of tumor mutational burden and distinc tumor microenvironment features. *Mod Pathol.* 2023; 36, 100012.
5. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder, CL, Lynch, JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.* 2009; 76:1-18.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumor to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349):409-413.

Циљана терапија метастатског колоректалног карцинома

Миљана Џунић¹

¹ Клиника за онкологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Србија

Колоректални карцином представља значајан здравствени проблем, с обзиром да је трећи малигнитет по учесталости и на другом месту по смртности. У моменту постављања дијагнозе око 20% болесника налази се у метастатском стадијуму, док ће готово половина дијагностикованих у ранијим стадијумима накнадно развити метастазе. Лечење метастатског колоректалног карцинома (мКРК) је комплексно и спроводи се од стране мултидисциплинарног тима, кога чине хирург, радиотерапеут и хемиотерапеут. Основу лечења чини системска терапија. Циљана терапија развила се у последњих 20 година и значајно је допринела поправљању прогнозе и продужењу живота болесника са мКРК. Чине је антитела или мали молекули чије су мете рецептори или протеин-киназе сигналних путева саме туморске ћелије или туморске микрооколине. Регистровани су бројни циљани лекови за лечење мКРК, а још већи број је у фази испитивања. Неоангиогенеза је основна карактеристика прогресије малигне болести. Супресијом стварања нових крвних судова, супримира се раст тумора. Бевацизумаб, моноклонско антитело усмерено на васкуларни ендотелни фактор раста-А, показао је клиничку ефикасност како у првој тако и у накнадним линијама лечења мКРК, у комбинацији са хемиотерапијом. Други антиангиогени лекови који се могу користити у каснијим линијама лечења су афлиберцепт, рамуцирумаб и мултикиназни инхибитор регорафениб. Блокадом рецептора за епидермални фактор раста (EGFR) моноклонским антителима цетуксимаб и панитумумаб, прекида се сигнал значајан за раст и пролиферацију малигнућ ћелија. Код селектованих болесника ови лекови изазивају знатно и брзо смањење тумора и продужавају преживљавање. Међутим, нису ефикасни у случају да постоје мутације у *RAS* и *BRAF* генима, које активирају сигнални пут нисходно од блокираног рецептора. Код болесника са левостраним примарним туморима EGFR инхибитори су показали већу ефикасност него код оних насталих на десној страни дебелог црева. Карактеристичан нежељени ефекат ових лекова је кожни раш. Код око 10% болесника откривају се мутације у гену *BRAF*, што је знак врло агресивне болести и лоше прогнозе. У лечењу болесника са *BRAF* V600E мутацијом примењује се *BRAF* инхибитор енкорафениб у комбинацији са цетуксимабом. У случају детектоване микросателитске нестабилности (код око 5% болесника), у лечењу је ефикасна имунотерапија. То су антитела пембролизумаб и ниволумаб, која блокирају контролну тачку имуног одговора PD-1, и ипилимумаб, који је усмерен на контролну тачку CTLA-4 на Т-лимфоцитима. Примена инхибитора контролних тачака имунитета код тумора са микросателитском нестабилношћу доводи до блокаде механизма имунолошког бега тумора и активирања Т лимфоцита против канцера, што може имати дуготрајне резултате и потпуно променити ток болести. Код сваког болесника са мКРК неопходно је тестирање туморског ткива на мутације у *RAS* и *BRAF* генима, као и детекција микросателитске нестабилности, како би се одредила адекватна циљана терапија која даље најбоље резултате лечења и најдуже преживе.

Кључне речи: колоректални карцином, циљана терапија, метастазе, антитело, тестирање

Samo za stručnu javnost



Skenirajte QR kod
i saznajte više



Skenirajte QR kod
i pitajte nas

Roche d.o.o. / Vladimira Popovica 8a, 11070 Novi Beograd / +381 11 2022 803

M-RS-00001592

KEYTRUDA® (pembrolizumab)



Samo za stručnu javnost.
Pre propisivanja, molimo Vas da pročitate
Sažetak karakteristika leka.



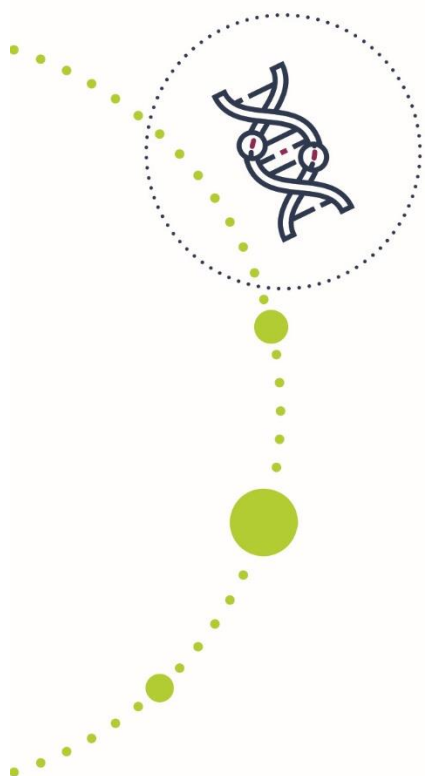
Neodlic dozvole: MERCK SHARP & DOHME D.D.O.
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd
Broj dozvole za stavljanje leka u promet:
515-01-03916-21-001 od 23.09.2022.
Datum revizije balasta: Septembar, 2022.
Ražim izdavanje leka: Lek se može upotrebiti
samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

KEY-NS-00023

Lynparza[®]
olaparib 

AstraZeneca 

We are leading a revolution in
oncology to redefine cancer care



Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd
Milutina Milankovića 1i
Beograd - Novi Beograd
Tel: 011 3336 900
Fax: 011 3336 901
SAMO ZA STRUČNU JAVNOST
RS-4017, Maj 2023.

