



Канцеролошка секција Српског лекарског друштва
Serbian Medical Society Cancerology Section

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД ANNALS OF CANCEROLOGY SECTION

Зборник апстраката / Abstract Book

Београд, новембар 2017 / Belgrade, November 2017

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР – ПРЕДСЕДНИШТВО КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ
EDITORIAL BOARD – CANCEROLOGY SECTION PRESIDENCY

Председник / President

Радан Џодић / Radan Dzodic

Институт за онкологију и радиологију Србије / Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Секретар / Secretary

Нада Сантрач / Nada Santrac

Институт за онкологију и радиологију Србије / Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Институт за онкологију и радиологију Србије / Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Синиша Радуловић / Sinisa Radulovic	Ана Јовићевић / Ana Jovicic
Снежана Шушњар / Snezana Susnjar	Марко Бута / Marko Buta
Марина Никитовић / Marina Nikitovic	Срђан Николић / Srdjan Nikolic
Иван Марковић / Ivan Markovic	Дејан Стојиљковић / Dejan Stojiljkovic
Зорица Томашевић / Zorica Tomasevic	Сузана Васовић / Suzana Vasovic
Љиљана Стаматовић / Ljiljana Stamatovic	Љиљана Мијатовић Теодоровић / Ljiljana Mijatovic Teodorovic
Весна Плешинац Карапанџић / Vesna Plesinac Karapandzic	Биљана Јаковљевић / Biljana Jakovljevic
Даворин Радосављевић / Davorin Radosavljevic	Зорица Милошевић / Zorica Milosevic Небојша Милетић / Nebojsa Miletic

КБЦ Бежанијска коса / ИНМС Bezanijska kosa

Мирослав Гранић / Miroslav Granic

Клинички центар Србије / Clinical Centre of Serbia

Даница Грујичић / Danica Grujicic

Винка Малетић / Vinka Maletic

Онколошки диспанзери / Oncology dispensaries

Љубиша Шумарац / Ljubisa Sumarac (Горњи Милановац / Gornji Milanovac)

Александра Парезановић / Aleksandra Parezanovic (Краљево / Kraljevo)

Маја Гулан / Маја Гулан (Ужице / Uzice)

Клиника за онкологију Клинички центар Ниш / Clinic for Oncology Clinical Centre Nis

Светислав Врбић / Svetislav Vrbic

Слађана Филиповић / Sladjana Filipovic

Институт за онкологију Војводине / Institute for Oncology of Vojvodina

Вицко Ференц / Vicko Ferenc

Драгана Богдановић / Dragana Bogdanovic

Невена Сечен / Nevena Secen

Клинички центар Крагујевац / Clinical Centre Kragujevac

Срђан Нинковић / Srdjan Ninkovic

Oncomed-System

Владимир Ковчин / Vladimir Kovcin



Канцеролошка секција Српског лекарског друштва
Serbian Medical Society Cancerology Section

Секција сестара у онкологији УМСТБС
Section of nurses in oncology UMSTBS



54. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 54th CANCEROLOGY WEEK **„Савремена онкологија“ / “Modern Oncology”**

национални годишњи онколошки конгрес са међународним учешћем
national annual oncology congress with international participation

31. Симпозијум медицинских сестара-техничара **онколошких институција Републике Србије** **31st Symposium of nurses-medical technicians of** **Serbian oncology institutions**

11. Форум за онколошке пацијенте **11th Oncology patients' forum**

8–11. новембар 2017. / November 8–11th 2017
Хотел „Crowne Plaza“ • Београд, Србија / Belgrade, Serbia

Подршка / Support

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Academy of Medical Sciences of Serbian Medical Society

Удружење онколошких хирурга Србије / Serbian Society of Surgical Oncology

Удружење медицалних онколога Србије / Serbian Society of Medical Oncology

Удружење радијационих онколога Србије / Serbian Society of Radiation Oncology

Интерсекцијски одбор за меланом Српског лекарског друштва
Intersectional Melanoma Committee of Serbian Medical Society

Српско друштво истраживача рака / Serbian Association for Cancer Research

Удружење за гинеколошку онкологију Србије / Serbian Society of Gynaecological Oncology



Европско удружење онколошких хирурга / European Society of Surgical Oncology

Азијска асоцијација ендокриних хирурга / Asian Association of Endocrine Surgeons

Светска федерација онколошких хируршких друштава / World Federation of Surgical Oncology Societies



54. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 54th CANCEROLOGY WEEK

„Савремена онкологија“ / “Modern Oncology”

Председник конгреса / Congress President

Радан Џодић / Radan Dzodic

Секретар конгреса / Congress Secretary

Нада Сантрач / Nada Santrac

Председник Научног одбора / President of the Scientific Committee

Снежана Шушњар / Snezana Susnjar

Научни одбор / Scientific Committee

Радан Џодић / Radan Dzodic	Весна Плешинац Карапанџић / Vesna Plesinac Karapandzic
Снежана Шушњар / Snezana Susnjar	Нада Бабовић / Nada Babovic
Нада Сантрач / Nada Santrac	Даворин Радосављевић / Davorin Radosavljevic
Ивана Божовић Спасојевић / Ivana Bozovic Spasojevic	Вицко Ференц / Vicko Ferenc
Зорица Томашевић / Zorica Tomasevic	Марко Ерак / Marko Erak
Љиљана Стаматовић / Ljiljana Stamatovic	Весна Кесић / Vesna Kesic
Иван Марковић / Ivan Markovic	Ана Јовићевић / Ана Jovicevic
Синиша Радуловић / Sinisa Radulovic	Светлана Берат / Svetlana Berat
Марина Никитовић / Marina Nikitovic	

Почасни одбор / Honorary Committee

Радоје Чоловић / Radoje Colovic (Србија / Serbia)	Mikhail Khanevich (Русија / Russia)
Јосеп Глигоров (Француска / France)	Frank Gansauge (Немачка / Germany)
Amit Agarwal (Индија / India)	Kristina Vabalayte (Русија / Russia)
Igor Reshetov (Русија / Russia)	Љубица Фуштар Прерадовић / Ljubica Fustar Preradovic (Хрватска / Croatia)
Anatoly Romanchishen (Русија / Russia)	

31. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 31st SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Стручни одбор / Scientific Committee

Душанка Тадић / Dusanka Tadic председник / president	Драгана Мушкикић Кракер / Dragana Musikic Kraker
Мирјана Гавриловић / Mirjana Gavrilovic Драган Коџо / Dragan Kodzo	Зорица Маринковић / Zorica Marinkovic Радмила Јазић / Radmila Jazic
Марија Гошовић / Marija Gosovic	Андријана Деак / Andrijana Deak
Јасмина Паунковић / Jasmina Paunkovic	Весна Радојчић / Vesna Radojicic
Снежана Чурић / Snezana Curic	Драгана Јокић / Dragana Jokic

Организациони одбор / Organizing Committee

Даница Павловић / Danica Pavlovic председник / president	Милена Манчић / Milena Mancic
Вера Мандић / Vera Mandic	Милица Крљар / Milica Krljar
Горица Маринковић / Gorica Marinkovic	Јелена Ивановић / Jelena Ivanovic
	Љиљана Петровић / Ljiljana Petrovic

САДРЖАЈ / CONTENT

54. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 54 th CANCEROLOGY WEEK	
Пленарна предавања / Plenary lectures	7
Клиничке студије у онкологији: од дизајна истраживања до примене лека у клиничкој пракси / Clinical trials in oncology: from study design to drug application in clinical practice	21
Приоритизација онкологије у Србији и региону: здравствена политика, вредност и доступност лекова / Prioritizing oncology in Serbia and region: healthcare policy, value and drugs availability	33
Савремени ставови о неoadјувантном лечењу карцинома дојке: да ли пратимо препоруке? / Current neoadjuvant breast cancer treatment: do we follow the guidelines?	53
Препоруке за праћење болесница са раним карциномом дојке: водичи и свакодневна клиничка пракса / Follow-up of patients with early breast carcinoma: international guidelines and everyday practice	71
Новине у медицалној онкологији / Novelties in medical oncology	85
Меланом / Melanoma	101
Тироидни карцином / Thyroid carcinoma	115
Онкофертилитет: да ли је трудноћа после лечења рака дојке безбедна? / Oncofertility: is pregnancy after breast cancer treatment safe?	125
Пут ка персонализованој радиотерапији / Personalized Radiotherapy	137
Форум за онколошке пацијенте / Cancer patients' forum	165
Усмене презентације одабраних апстраката / Oral presentations of selected abstracts	173
Изложба постера / Poster exhibition	197
31. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 31 st SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS	
Сесија 1: Мултидисциплинарни приступ у лечењу и здравственој нези оболелих од карцинома дојке	205
Сесија 2: Иновативни лекови у онкологији са аспекта медицинских сестара	217
Сесија 3: Значај тимског рада у педијатријској радиотерапији	227
Усмене презентације одабраних апстраката: Искуства у клиничкој пракси медицинских сестара-техничара у онкологији	235

ПЛЕНАРНА ПРЕДАВАЊА PLENARY LECTURES

PLENARY LECTURE 1: Recent advances in management of adrenocortical cancer Amit Agarwal	9
PLENARY LECTURE 2: Oncoplastic approach in Surgical Oncology Igor Reshetov.....	10
PLENARY LECTURE 3: Combination of vascular embolization and cryotherapy in surgical management of soft tissue sarcomas Mikhail Dmitrievich Khanevich.....	11
PLENARY LECTURE 4: Effectivity of long antigen exposition dendritic cell therapy (LANEX-DC[®]) in the adjuvant treatment of rectal cancer Frank Gansauge.....	12
PLENARY LECTURE 5: The first experience in Russia of aesthetic approaches and intraoperative neuromonitoring in thyroid cancer childhood patients A.F. Romanchishen, F.A. Romanchishen, I.V. Karpatsky, K.V. Vabalayte, E. Timkiv.....	14
PLENARY LECTURE 6: Evidence based management of parathyroid carcinoma Amit Agarwal, Roma Pradhan	15
PLENARY LECTURE 7: Будућност едукације здравствених радника и пацијената у онкологији / Perspectives in education of health care professionals and patients in oncology Joseph Gligorov, Catherine Tourette-Turgis, Serge Uzan.....	18

PLENARY LECTURE 1:

Recent advances in management of adrenocortical cancer

Amit Agarwal¹

¹ Department of Endocrine Surgery, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

Because of rarity and heterogeneous evolution of adrenocortical cancer (ACC), evidence based medicine is lacking. Multicenter studies and progress in molecular pathophysiology offers a glimmer of hope. It is rare cancer and has two peaks, before 5 yrs and 4-5th decade. There is 10-fold high incidence in Brazil children with a specific TP53 germ-line mutation (R33>H). Majority are sporadic, however, some have hereditary predisposition – Li-Fraumeni syndrome (TP53 mutations), Beckwith-Wiedemann syndrome. ACC presents in 60% as Cushing's syndrome, in 45% as mixed (CS + Hyperandrogenism) and in 10% as Virilization alone. Recently, lot of progress has been made in ACC diagnosis, Prognostication and Therapy. The pathological assessment of ACC has advanced substantially over last 4 decades. Three overlapping diagnostic systems were developed of which the WEISS System and its modifications have gained the acceptance in clinical practice. Now, Novel markers for ACC have been developed like Immunohistochemical markers (SF-1, Ki-67, Reticulin staining) and Molecular/Genomic Tools like DGE (Differential gene expression), Epigenetic modifications, Chromosomal aberrations, and Mutations: TP53, CTNNB1 (beta-catenin, Micro RNA). To date, mir-483 harbors the highest potential for use as a non-invasive biomarker of ACC. The present therapy of ACC Data-driven like the Integrated network of treatment (ENSAT) and has been possible because of understanding of molecular mechanisms. Another recent development is aggressive surgical management. Lymphadenectomy should be part of the standard of care. These observations support an aggressive operative approach with en bloc, multiorgan resection when complete resection can be accomplished. Overall, vascular resection should be

attempted if R0 resection is expected. According to contemporary guidelines, open surgery should be regarded as the standard treatment of patients with localized (stage I-II)/locally advanced (stage III) ACC, whereas laparoscopic adrenalectomy can be pursued in selected patients with small ACCs (<8 cm), without preoperative evidence for invasiveness. The outcomes after surgical resection alone have remained suboptimal. Increased survival in ACC has been possible because of use of adjuvant mitotane therapy even after R0 resection (EDP, as recommended by FIRM-ACT trial). Another pathbreaking development has been use of Targeted therapy like IGFR2 Antagonists, VEGF Inhibitors, PDGFR inhibitors, EGFR Inhibitors, FGFR Inhibitors, Inhibitors of Steroidogenesis. Although molecular targeted therapy based on basic research findings is intriguing, unfortunately, none of the studies so far have shown definitive effectiveness that would make any of the substances a good candidate for further exploration or routine use in ACC therapy. However, trials with new targeted substances are under way, and altered regimens and combination therapies may hold some promise. The striking improvement of knowledge in immunology has led to the identification of immunomodulatory antibodies that directly enhance the function of T cells. These agents are commonly called B-checkpoint inhibitors. ACC remains a disease with poor prognosis. Thus, it may be possible to alter the course of this devastating disease as a result of effort by International consortium to define the standard of chemotherapy, availability of internet, patient advocacy and support groups, development of small molecule inhibitors resulting in New hope !!

Key words: adrenocortical cancer, treatment, advances

PLENARY LECTURE 2:

Oncoplastic approach in Surgical Oncology

Igor Reshetov¹

¹ Sechenov University (First Medical University, Moscow)

Introduction: There is a growing incidence of cancer in worldwide. The number of localizations as the head and neck, breast, skin and soft tissue bring not only physical but also moral suffering of patients. An important role in the treatment and rehabilitation of these patients plays a restorative reconstruction and plastic. This has led to the emergence of Clinical Oncology new trend Oncoplastic, which combined the tasks of Surgical Oncology, a tumor removal and recovery of organs and tissues.

Aim: The study of localizations of tumor, stage and morphology for the application of oncoplastic approaches.

Materials and methods: From 2014 to 2017 we studied cohort of cancer patients treated in the Department of Surgical Oncology at the Center for Plastic Surgery of Sechenov University. The study included 500 patients. 195 of them have had cancer of the head and neck, 175 breast cancer, 140 cancer and melanoma of the skin. All were made in the treatment of reconstructive plastic surgery. Morphology of tumors was presented, with a whole palette of subtypes that are specific to those locations. For plastics, the following methods were used: microsurgical autotransfers of skin, muscle, skin and fascial, visceral in variants of full-thickness and perforating, axial displaced skin-muscle and skin-fascial flaps, controlled growth of tissues, endoprosthesis with silicone implants, endoprosthesis by composite individual implants on the basis of additive technologies.

Results: The performance of recovery operations has reached 98% - 490 out of 500 patients. Proved unsuccessful cases with severe concomitant pathology. 4 patients died of complications. It was patients with tumors of the head and neck. 52 patients (10.4 percent) noted further unfavorable course of the disease in the form of recurrence and metastases. It was patients with radio-resistant (grade 3) squamous cell carcinoma of the head and neck, metastatic non-pigment melanoma, triple-negative metastatic breast cancer and poorly-differentiated (grade 3) soft-tissue sarcoma.

Conclusion: Oncoplastic approach demonstrates high effectiveness in combined treatment of tumors localized on the head and neck, breast, skin and soft tissues. It is very important to carry out the selection of patients according to the factors of forecast for decision-making about immediate or delayed plastic.

Key words: oncoplastic, surgical oncology

PLENARY LECTURE 3:

Combination of vascular embolization and cryotherapy in surgical management of soft tissue sarcomas

Mikhail Dmitrievich Khanevich¹

¹ St. Petersburg Oncology Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

Introduction: Treatment of soft tissue sarcoma remains an immediate problem that has not been entirely resolved yet. Especially it concerns recurrent sarco-

mas. Moreover, when sarcomas are localized on the extremities, there is an issue of retaining functional capacity of the arm or leg after the tumor removal.

Objective: The research objective is to improve the effectiveness of surgical management of soft tissue sarcomas localized on the body and the extremities with the use of vascular embolization and cryotherapy during surgical intervention.

Methods: In the course of the research, 64 patients with soft tissue sarcoma were analyzed. At the pre-surgical stage, we examined the patients' vascular supply with X-ray-guided endovascular technique and assessed a possibility of vascular embolization. In case of the normal arterial type of the tumor blood supply, we conducted pre-surgical embolization. During the surgery, we used cryotherapy to increase the ablaticity of surgical intervention.

Results: The use of pre-surgical embolization and intraoperative cryotherapy significantly increases the ablaticity of surgical intervention, thus, decreasing the risk of local recurrence. If the tumor is localized on the extremities, in more than 50% of cases this method allows for functionally effective surgery in case of big and giant sarcomas.

Conclusions: Pre-surgical X-ray-guided endovascular examination makes it possible to determine the tumor blood supply character and perform embolization of vessels supplying blood to the tumor. Pre-surgical embolization and intraoperative cryotherapy increase ablaticity of surgical intervention and verifiably reduce the risk of sarcoma recurrences. In case of advanced forms of sarcomas localized on the extremities, it is possible to perform functionally effective surgeries using vascular embolization and cryotherapy during surgical intervention.

Key words: soft tissue sarcoma, X-ray-guided endovascular intervention, intraoperative cryotherapy

PLENARY LECTURE 4:

Effectivity of long antigen exposition dendritic cell therapy (LANEX-DC®) in the adjuvant treatment of rectal cancer

Frank Gansauge¹

¹ Laboratories Dr. Gansauge, Sedanstr. 14, 89077 Ulm, Germany

Introduction: Despite adjuvant chemotherapy / radiotherapy relapse rates following curative resection of rectal cancer vary between 40 to 60% de-

pending on the tumor stage. By introduction of neoadjuvant radio-chemotherapy the relapse rates have been reduced, anyhow the total outcome for patients suffering from this disease is still unsatisfactory. Here we retrospectively analyzed the outcome of immunotherapy in the additional adjuvant treatment of rectal cancer with long antigen exposition dendritic cell therapy (LANEX-DC®).

Patients: All patients (n=71) who underwent curative surgery for rectal cancer at our institution between March 2002 and June 2009 were included into this retrospective analysis. To all patients additional dendritic cell therapy was offered. 32 patients decided for an additional dendritic cell therapy together with the adjuvant treatment according to S3-guidelines (+DC), 39 patients decided only for adjuvant treatment. The whole procedure for gaining the mature dendritic cells was performed according to Good Manufacturing Practice standards.

Results: Therapy with dendritic cells was well tolerated and no serious side effects were observed. In the +DC group one patient developed a single lung metastasis 34 months following surgical intervention, another patient in this group with the initial UICC stadium I developed a local relapse 45 months following resection. In the -DC group (n=39), three patients developed a local relapse, 3 patients pulmonary metastases, 2 patients developed metastases in the lymph nodes, 6 patients developed hepatic metastases and two patients developed pulmonary plus hepatic metastases (median time to relapse: 22,4 months). The relapse-rates (5-years) according to Kaplan-Meier-regression analysis were as follows: all patients +DC 8,7%, -DC 46,4% ($p < 0,001$), Dukes B and C: +DC 5,6%, -DC 48,7% ($p < 0,001$), Dukes C: +DC 0%, -DC 77,5% ($p < 0,0005$). The rectal cancer related survival rates (5-years) according to Kaplan-Meier-regression analysis were as follows: all patients +DC 100%, -DC 71,4% ($p < 0,005$), Dukes B and C: +DC 100%, -DC 64,8% ($p < 0,01$), Dukes C: +DC 100%, -DC 44,4% ($p < 0,02$).

Conclusion: We were able to demonstrate in a large retrospective analysis that additional treatment with dendritic cells (LANEX-DC®) significantly reduces relapse rates in the adjuvant treatment of rectal cancer.

Key words: Gastrointestinal cancer, dendritic cell therapy, adjuvant immunotherapy

PLENARY LECTURE 5:

The first experience in Russia of aesthetic approaches and intraoperative neuromonitoring in thyroid cancer childhood patients

**A.F. Romanchishen¹, F.A. Romanchishen¹, I.V. Karpatsky¹,
K.V. Vabalayte¹, E. Timkiv¹**

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Hospital Surgery, Saint-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology, Saint-Petersburg, Russia

Introduction: In thyroid cancer (TC) operations most frequently damaged vital structures are recurrent laryngeal nerve (RLN), spinal accessory nerve (SAN) and parathyroid glands. The use of intraoperative RLN monitoring (IORLNM) in thyroid surgery was proposed about 40 years ago in an attempt to diminish the risk of injury to the nerve (Flisberg K, Lindholm T., 1969) during thyroid operation. By G.W. Randolph and many others efforts now its routine use at the end of the thyroid or parathyroid glands (TG or PTG) operations and is becoming standard practice for the protection of RLN in 21st century. Thyroid carcinomas in children and adolescents are characterized by aggressive behavior. This results in more frequent extracapsular extension, regional and distant metastases. It is reasonable to combine every thyroid cancer operation with prophylactics ipsilateral central neck dissection because high level of lymphatic nodes metastases was observed. That is why possibility of RLNs and SANs lesions dramatically increased.

Materials and methods: 27253 patients (adults and children) were operated on Thyroid (1973-2012). Unilateral RLN injury took place in 0.78%, bilateral - in 0.28%. In 2390 TC patients RLN injury were observed in 0.31% (in general group) despite or to thank for it dissection. This motivated us to perform RLN dissection in every thyroid and parathyroid patient. Surgical anatomy we investigated on autopsy material (30 RLN, 20 SAN) and Surgery (1717 RLNs and 177 SANs). Intraoperative Nerve Integrity Monitor we have used since 2001, but in 5 children – since December 21, 2016.

Results: There were about 30 variations of RLN and inferior thyroid artery attitude and three the most common points for beginning of RLN visualization: 1 – subclavicular point, 2 – RLN “cross point” with the inferior thyroid artery, 3 – RLN entry point. It was found that RLNs in the 3rd point were crossed by blood vessels in 94.3%. Vessels diameter depended on type of disease and

varied of 1 to 3 mm. We preferred to find RLN and start it's dissection from below, because RLN and Inferior Thyroid Artery (ITA) crossing became visually controlled. Our technique allowed to find 20 (0.40%) nonrecurrent laryngeal nerves among 5010 patients. In 23 cases of RLN injuries we performed RLN restoration under the IORLNM control. During 1-2 years postoperatively 16 (69.6%) demonstrated vocal cord function improvement. Since 2001, for lateral neck dissections (LND) we have used the serpentine incision, Mac Fee or lateral approaches in adult and children under intraoperative monitoring. The upper third of sternocleidomastoid muscle's is the preferable point for beginning of SAN search, and protection during LND. In 85.18% SAN laid laterally, in 11.11% - behind and in 3.71% - medially to jugular vein. During 40 years of surgical practice, our anatomic technique of RLN and SAN preparation has guaranteed relief of postoperative rates to 0.6% and 0.79% accordingly. Since 2000 RLNs and SANs functional safety after Thyroidectomy and LND were controlled with IORLNM. Esthetic surgical approaches, anatomic RLNs and SANs preparation have improved the functional and cosmetic results of Thyroid Cancer patients surgical treatment.

Conclusion: Permanent using of RLNs, SANs dissection and IORLNM technique, has decreased postoperative morbidity rates significantly in children and adults and has improved the functional and cosmetic results of Thyroid Cancer patients treatment.

Key words: thyroid cancer, childhood, intraoperative neuromonitoring, aesthetic approaches

PLENARY LECTURE 6:

Evidence based management of parathyroid carcinoma

Amit Agarwal¹, Roma Pradhan²

¹ Department of Endocrine Surgery, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India; ² Department of Endocrine Surgery, Dr Ram Manohar Lohia Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

Parathyroid cancer (PC) is a rare tumor accounting for less than 1% of primary hyperparathyroidism. There are no absolute clinical or biochemical features diagnostic of parathyroid carcinoma. Unlike mild hypercalcaemia of benign PHPT, serum calcium levels are generally much higher, *PTH* is elevated 4.5 fold above the upper normal limit as compare to benign PHPT and more

patients of PC are likely to present with hypercalcaemic crisis (10%). A palpable neck mass has been observed in 70% of patients with PC. On USG or CT PC may have ill-defined margins and signs of invasion of surrounding structures as well as LN metastases. Typically PC are lobulated, hypoechoic and relatively large and with ill-define borders. FNA cytology will not be able to distinguish benign from malignant PHPT, thus, in majority of cases, the diagnosis is either made intra-operatively or only on histopathology.

Following findings help to make an intraoperative diagnosis of parathyroid carcinoma.

- Lobulated, firm/stony hard parathyroid mass
- Presence of a dense, grayish-white fibrous capsule that tenaciously adheres to surrounding structures
- Gross infiltration of adjacent thyroid , RLN, strap muscles and oesophagus
- Enlarged central compartment (level VI) or lateral neck nodes

Histopathological distinction between benign and malignant parathyroid tumors is difficult, Schantz and Cattlemen proposed the set of criteria. The best predictors of malignant histology were presence of invasion, a fibrotic capsule and nuclear atypia. However, reliance on histopathology alone will lead to underdiagnosis of PC. A number of immuno-histochemical markers for malignant potential in parathyroid tumors have been studied to complement the histopathological examination; however, only few have displayed the sensitivity and specificity that is needed. Initial studies focused on immuno-histochemical analyses of well-established proteins controlling the cell cycle process as well as apoptosis such as p53, RB gene, and Ki67. However, these markers showed low sensitivity and specificity. Subsequently promising markers like parafibromin, APC, galectin-3, and PGP 9.5 expression were studied. The use of parafibromin immunostaining in the differential diagnosis of parathyroid tumors was first introduced by Tan et al. who reported a diagnostic value of 96% for sensitivity and 99% for specificity. However, subsequent studies could not replicate the high sensitivity and specificity that is needed.

There are still some unresolved issues in surgical management of PC because this disease presents the clinician with three essential difficulties. The first problem is recognising the presence and extent of malignant parathyroid disease prior to surgery, i.e., a correct surgical staging. The second problem relates to the choice of the surgical approach. Even when cancer is diagnosed pre- or intra-operatively, there is no agreement on the extent of surgery. The third problem relates to the high rate of locoregional recurrence

and death in PC patients, even when an en bloc resection had been performed.

Some authors have attempted to construct a staging system based on increased local and loco regional aggressiveness and excluded size as a criterion. Most authors agree that bilateral neck exploration with examination of all PTG should be routinely performed. The conclusion of most studies is that surgery was an important outcome predictor with more radical surgery protecting against early and late recurrences and death. Thus most authors would recommend en-block excision of the parathyroid mass including hemithyroidectomy and central compartmental dissection.

The incidence of regional LN metastases has been reported in 15-30%. Nodal involvement has been shown as independent risk factor for local recurrence, but its impact on cancer related death is controversial. Reviews give varying advice that fall into five categories:

- En-block tumor resection, but no explicit advice for lymphadenectomy
- En-block resection with systematic central lymphadenectomy
- Systematic central and lateral lymphadenectomy
- Lateral lymphadenectomy based on specific findings only
- Explicit caution against prophylactic lateral lymph node dissection.

Parathyroid carcinoma is not a radiosensitive tumor, however it may help in local control and therefore may be of some benefit in patients who are high risk of local recurrence.

PC has a high recurrence rate of 60% and death rate of 35%. An average time between surgery and first recurrence is 3 years, with 5-year OS: 40-80%, 10-year OS: 35-79% and median OS:14.3 years.

Concluding Remarks: Parathyroid carcinoma is a rare malignancy whose recognition requires a high index of suspicion. Best opportunity to cure parathyroid carcinoma is to diagnose it before or at the time of surgery for the tumor to be completely removed at the time of initial operation. Histological diagnosis can be difficult and non-specific but immunohistochemical markers (PF, Galectin-3, PGP 9.5) can be used as a compliment to histological diagnosis. En-block excision reduces soft tissue recurrence and even though evidence base for LN involvement by parathyroid cancer is sparse, a systematic central LN resection may improve outcomes. Thus failure to perform oncological surgery (en-block resection) predicts higher recurrence and death rates. Staging into a low-risk and high-risk groups allows significant outcome predictions and could help to stratify therapy decisions.

Key words: parathyroid carcinoma, evidence based management

PLENARY LECTURE 7:

Будућност едукације здравствених радника и пацијената у онкологији / Perspectives in education of health care professionals and patients in oncology

Joseph Gligorov^{1,2,3}, Catherine Tourette-Turgis^{1,2}, Serge Uzan^{1,2}

¹ Institut Universitaire de Cancérologie, Sorbonne Université, Paris, France;

² Université des Patients, Sorbonne Université, Paris, France; ³ Service d'Oncologie Médicale, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France

Побољшање квалитета здравствене заштите једне земље укључује улагање у различите кључне тачке ланца здравствене заштите, међу којима су приступ људским и материјалним ресурсима, укључујући „неговатеље“, али и лечење.

Међутим, ова материјална улагања, иако неопходна, нису довољна, и чак могу бити контрапродуктивна у одсуству обуке и образовања за актере здравствене заштите.

Од почетка двадесетог века живели смо са експоненцијалним научним и технолошким напретком, а перманентна еволуција је дубоко променила праксу медицине. Са посебним освртом на не-трауматске болести, медицинска професија се сукцесивно преселила из дуге дескриптивне у терапеутску еру, и данас се све више пажње посвећује превентивним питањима. Ова брза еволуција, понекад изражена и у оквиру само једне генерације неговатеља, захтева организациона прилагођавања, али пре свега потреба за обуком постаје све већа, и то код свих актера неге.

Улога Универзитета није само да обезбеди неопходну обуку професионалаца, већ и да одржава и спроведе оне будуће. Као и свака друга, институција са мисијом наставе и истраживања мора пратити, произвести и предвидети напредак неопходан за еволуцију друштва.

Међу смртоносним болестима, једна је током последњих педесет година постала све важнија у погледу јавног здравља, а то је рак. Терапеутски напредак остварен у свим областима данас омогућава да се, у земљама у којима су санитарна организација и приступ иновацијама могући, пола до две трећине пацијената који болују од рака излече и живе дуже. Нажалост, ова два параметра (организациони и економски) ретко се остварују на истом месту. Земље које највише улажу у здравље данас су све чешће суочене са два ограничења: са једне стране су трошкови лечења, а са друге границе ефикасности лечења. Зато морају реинвестирати у превенцију и терапијско образовање.

Онкологи у свим областима (укључујући хирургију, радиотерапију и медикалну онкологију) више не могу сами да брину о превенцији, лечењу или праћењу популације која има ризик да болује од рака, лечи се, или је била болесна од рака. Поред тога, значајно побољшање у преживљавању ових пацијената, довело је до нових проблема који су везани за психолошку, породичну и социјалну реинтеграцију лечених пацијената.

Из свих ових разлога, Онколошка Школа Универзитетског Института за Рак Sorbonne Université, у последњих неколико година инвестирала је у нови програм обуке. Поред традиционалних едукативних циљева, Онколошка Школа је желела да подржи еволуцију потребе за праксом у борби против рака успостављањем посебних програма обуке у онкологији за не-лекарске неговатеље, за пацијенте, као и за актере и доносиоце одлуке у здравству, али и здраву популацију. Општи циљ ових програма обуке је побољшање нивоа здравственог образовања и праксе у области онкологије, како би се боље упознали са изазовима будуће онкологије.

Тако су формиране нове дипломе и курсеви за медицинске сестре и друге стручњаке који нису лекари, као нпр. Мастер Здравља у области Онкологије за обуку специјализованих неговатеља у онкологији. Други део обуке се односи на обуку пацијената, са програмом посвећеним терапијском образовању, као и на обуку „експертних пацијената“, који не само да могу да помажу новим пацијентима, већ могу и да буду укључени у обуку будућих неговатеља у онкологији. Такође, у партнерству са Универзитетом Пацијената, уведен је програм здравственог образовања отворен за општу популацију како би се боље упознали са организационим и економским питањима у борби против рака.

Све већи значај превенције, као здравственог и економског решења за повећане здравствене трошкове, води нас у поновно разматрање успостављања обуке о превентивној медицини у онкологији.

Тако се надамо да ће сви елементи овог програма боље припремити наше друштво за будуће потребе и изазове у области онкологије.

Кључне речи: образовање, онкологија, пацијенти, здравствени радници, организација, економија

**КЛИНИЧКЕ СТУДИЈЕ У ОНКОЛОГИЈИ:
ОД ДИЗАЈНА ИСТРАЖИВАЊА ДО ПРИМЕНЕ
ЛЕКА У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ
CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY:
FROM STUDY DESIGN TO DRUG APPLICATION
IN CLINICAL PRACTICE**

Принципи клиничких студија, врсте клиничких испитивања, одговорности истраживача	
Синиша Радуловић	23
Good clinical practice, types of studies, responsibilities of investigators	
Sinisa Radulovic	24
Од регистрације до доступности лекова у Србији	
Лазар Поповић	25
From registration to drug availability in oncology – Serbian experience	
Lazar Popovic	26
Добра клиничка пракса у клиничким испитивањима – искуства у Србији	
Виолета Ристић	27
Good Clinical Practice in Clinical Trials – experience in Serbia	
Violeta Ristic	28
Clinical trials from industry perspective	
Philipp Schlatter	29
Онколошки портфолио у свету	
Ивана Божовић Спасојевић	29
Oncology portfolio in the world	
Ivana Vozovic Spasojevic	30

Принципи клиничких студија, врсте клиничких испитивања, одговорности истраживача

Синиша Радуловић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

У новембру 2016, ICH је усвојио додатак на принципе GCP-а (ICHGCP E6 R2). Европска Агенција за Лекове је одредила 14. јун 2017. као дан када ревизија ступа званично на снагу. Два су основна разлога за ревизију GCP-а: све већа ефикасност нове технологије у клиничким испитивањима, боље праћење нежељених дејстава, боља контрола болница које раде студије, електронске тест-листе а све у циљу повећања квалитета и ефикасности студија.

Које су промене најважније, а односе се на испитиваче и координаторе у студијама. **Одговорност истраживача – супервизија:** истраживач је дужан да надгледа рад појединаца у тиму и да делегира одређене послове одговарајућим појединцима, да повери задатке особама у тиму које су квалификоване за тај посао, да успостави процедуре како би се студија на време и квалитетно одвијала.

Одговорност истраживача – изворни подаци: Потребно је одржавати адекватна и тачна изворна документа и студијске записе, подаци морају бити везани за студију, читљиви, на време достављени, тачни, и комплетни.

Одговорност истраживача – основни документи: истраживач мора имати контролу над свим документима и налазима везаних за студију, да одржава адекватне услове где се основни документи чувају, копије оригиналних докумената морају бити сертификоване, копије докумената се сакупљају према раније установљеном поступку и користе се уместо оригинала. Спонзор студије омогућава да истраживач има увид и контролу над подацима који су унети у тест-листама испитаника.

Кључне речи: ICH GCP, клиничка испитивања

Good clinical practice, types of studies, responsibilities of investigators

Sinisa Radulovic¹

¹ Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade

ICH GCP E6 R2 guideline for good clinical practice: investigator site-related enhancements: In November 2016, ICH members adopted the Integrated Addendum ICHGCP E6 R2: (Guideline for Good Clinical Practice) to ICH GCP E6 R1. The European Medicines Agency (EMA) set June 14th, 2017 as date they go into effect, while other countries have implemented already or will implement in the near future. The main reasons for the revisions are: Increased efficiency by technology, evolution of risk management process, to enforce sponsor's implementation of improved oversight and management of clinical trials, electronic data recording and reporting enhancements and enhanced e-record standards resulted in increased clinical trial quality & efficiency.

Below is an overview of these changes that will affect an Investigator or Study Coordinator.

Investigator responsibilities – oversight: Supervise individuals or parties, to whom trial-related duties and functions are delegated, ensure individuals and parties are qualified and implement procedures to ensure integrity of study tasks and data.

Investigator responsibilities – source data: Maintain adequate and accurate source documents and trial records, source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete (ALCOAC).

Investigator responsibilities – essential documents: Investigator should have control of all essential documents and records generated by the investigator before, during, and after the trial, maintain record of the location of essential documents, when a copy is used to replace an original document it should fulfill the requirements for certified copies, documented process in place at investigational site when certified copies of source documents are used instead of originals. Sponsor to ensure that Investigator has control and continuous access to the case report form data.

Key words: ISO, clinical trials

Од регистрације до доступности лекова у Србији

Лазар Поповић^{1,2}

¹ Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија;

² Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Лечење малигнух болести се побољшава из године у годину. Америчка асоцијација за истраживање рака (AACR) је 2016. године објавила податке о петогодишњем преживљавању свих малигнух обољења које је 1975. износило 49%, док је 35 године касније, 2010. године износило 68%. Осим препознавања етиолошких фактора за настанак малигнух обољења, мера примарне и секундарне превенције, све већи број иновативних лекова допринео је оваквом побољшању. Најбољи доказ за то је напредак у смањењу смртности од малигнух болести за 1.8% годишње код мушкараца и 1.4% код жена у периоду од 2001-2010. За само 10 година продужено је преживљавање болесника са раком за 1.76 година, а највећу заслугу има развој науке, клиничких испитивања и регистрација нових лекова. Највећи број лекова региструје се након позитивне фазе III клиничког испитивања, међутим све је већи вброј лекова који се региструју на основу резултата приказаних у фази II, па чак и у фази I истраживања. У раној регистрацији лекова предњачи Food and Drug Administration (FDA) где се бележи све већи број лекова регистрованих на основу фазе II истраживања. Најсвежији примери су регистрација четири лека за метастатски уротелијални карцином, где није било адекватне терапије за болеснике, и регистрација пертузумаба у неoadјуватном лечењу хер2-позитивног карцинома дојке на основу постигнутог већег броја патолошких комплетних ремисија. У Европи регистрација лекова касни 6-12 месеци што је доказано повећано са лошијим преживљавањем. У Србији, ситуација је још лошија, где доступност лекова за малигна обољења касни понекад и више година. Све у свему, уколико лекови не постану доступни релативно брзо након позитивних резултата у клиничким испитивањима, поставља се питање улагања у истраживања, те је осим на доказивању ефикасности лекова подједнако важно радити и на њиховој доступности.

From registration to drug availability in oncology – Serbian experience

Lazar Popovic^{1,2}

¹ Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; ² Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

The treatment of malignant diseases improves year by year. In 2016, the American Association for Cancer Research (AACR) published data on the five-year survival of all malignancies, which in 1975 was 49%, while 35 years later, in 2010, it was 68%. In addition to recognizing etiological factors for the emergence of malignant diseases, primary and secondary prevention measures, an increasing number of innovative drugs have contributed to this improvement. The best evidence for this is progress in reducing malignant mortality by 1.8% per year in men and 1.4% in women in the period from 2001-2010. In just 10 years, the survival of cancer patients has continued for 1.76 years, and the greatest merit is the development of science, clinical trials and the registration of new drugs. The majority of drugs are registered after the positive phase III clinical trial, however, there is a growing number of medicines registered on the basis of the results shown in Phase II and even in Phase I trials. Early drug registration is dominated by Food and Drug Administration (FDA), where an increasing number of drugs registered on the basis of Phase II trials are recorded. The most recent examples are the registration of four drugs for metastatic urothelial carcinoma, because there was no adequate therapy for those patients, and the registration of pertuzumab in the neoadjuvant treatment of her2-positive breast cancer based on the higher percentage of pathological complete remissions. In Europe, drug registration is delayed for 6-12 months, which is proven to be associated with poorer survival. In Serbia, the situation is even worse, where the availability of drugs for malignancies is late sometimes and over the years. All in all, if drugs do not become available relatively quickly after positive results in clinical trials, the question of investing in research is raised, and it is equally important to work on their availability, apart from proving the efficacy of drugs.

Добра клиничка пракса у клиничким испитивањима – искуства у Србији

Виолета Ристић¹

¹ Агенција за лекове и медицинска средства (АЛИМС)

Добра клиничка пракса (ДКП) је сет интернационално препознатих етичких и научних захтева квалитета који морају бити испраћени када се дизајнирају, спроводе, бележе подаци из клиничких испитивања (КИ) која укључују људе. ДКП у смислу процене начина спровођења КИ и надзора (контрола, инспекција) подразумева изградњу капацитета на пољу регулисања КИ у виду кооперације, поделе информација, тренинга, поделе знања као и сарадње процењивача, контролора/инспектора и етичких одбора. У складу са тим развијена је и локална регулатива везана за одобравање и спровођење КИ у нашој земљи. Приликом извођења контроле изабраног центра коју спроводи Агенција, прати се следеће: делегирање обавеза, изворни подаци, безбедност испитаника, контрола квалитета. Рад истраживача у клиничким студијама се у великој мери разликује од рада лекара у стандардној пракси које подразумева тачно бележење података, пацијентову безбедност и јасну документацију једног мисаоног процеса. За успешно спровођење КИ на једном центру, постављање, развој и одржавање узорног тима је есенцијално за успех квалитетног рада. То подразумева искусног и мотивисаног истраживача, као и оптималан број чланова тима који прати његове инструкције, који је трениран кроз време и прилагођава своје потребе Протоколу студије.

Често се у пракси срећу дискрепанце између оног што је прописано опште прихваћеним правилима у КИ и упутстава која су званично прихваћена тј. одобрена за коришћење током извођења студије. Одступања могу бити у већем или мањем обиму присутна, али оно што је битно је да истраживач и спонзор КИ треба да препознају и проактивно преузму контролу над спровођењем промене. Уколико је циљ свих успешно спровођење ДКП, нови модели у пракси морају бити дизајнирани и дефинисани. Учесници у КИ морају бити отворени за нове процедуре које би поправиле квалитет КИ, како се грешке не би понављале и како би се имплементирале и на осталим центрима – каскадни процес унапређења квалитета.

Кључне речи: добра клиничка пракса, клиничка испитивања, Србија

Good Clinical Practice in Clinical Trials – experience in Serbia

Violeta Ristic¹

¹ Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS)

Good Clinical Practice (GCP) is a set of internationally recognized ethical and scientific quality requirements that MUST be followed when designing, implementing, recording clinical trials (CTs) involving people. The GCP in terms of assessing the implementation of CTs and supervision (control, inspection) implies capacity building in the field of regulation of CTs in the form of cooperation, information sharing, training, sharing practice as well as cooperation between assessors, controllers / inspectors and ethics committees. Accordingly, local regulations, related to the approval and implementation of CTs in our country, have been developed. When conducting control of a selected site by the Agency, the following is observed: delegation of responsibilities, original data, patient safety and quality control. The work of investigators in clinical studies differs greatly from the work of physicians in standard practice that implies accurate data recording, patient safety and clear documentation of a single thought process. For the successful implementation of CTs at one investigational site - setting up, developing and maintaining an exemplary team is essential for the success of quality work.

It implies the experienced and highly motivated investigator, who will lead the optimum number of the team members that follow his directions, should be trained over time and acclimate to the needs of the study protocol.

In the clinical trials, we often see discrepancy between well-defined policies written in the guidelines and manuals in the real situation, as well as adaptation of instructions given to a clinical research team by their investigators. These discrepancies and adaptations could be more or less present in every clinical trial. Sponsor and the investigator should recognize them and proactively take control of said change. If our goal is to successfully promote good clinical practice and to sustain it, new models of practice must be designed, tested and defined. Therefore, we should be open minded and adapt new procedures, that could refine the quality of the clinical trial in exclusion of a neglect at the rests of the sites - cascade process of improving of the quality.

Key words: good clinical practice, clinical trials, Serbia

Clinical trials from industry perspective

Philipp Schlatter¹

¹ Regional Clinical Operations Leader, Roche

Topic 1: The broad and strong Roche (oncology) pipeline and its associated challenges. The last 2 decades oncology has been the focus and will still remain the main pillar of Roche in the upcoming years, e.g. Immunotherapy. Various new molecules are in early phases, the number of possible combinations is tremendous. Additionally, a shift towards other non-oncology indications is currently taking place like for Neuroscience, e.g. Multiple Sclerosis or various Immunology indications, e.g. atopic dermatitis, asthma, ulcerative colitis but also infectious diseases (antibiotic resistances!).

Topic 2: Illustrating from industry perspective the requirements for optimal cross-functional collaboration related to clinical trials. How can we ensure that all voices and concerns are heard – considering various stakeholders like patients, regulatory authorities, payers, the sponsor and investigators? Suggestions and ideas will be proposed for consideration and discussion. What seems to work well, what might still require improvement and where we need to start? Below case will also provide insights around this topic.

Topic 3: One of the most important critical key factors for pharma to invest in a country with clinical trials is, besides obviously available patient population, the approval timelines. A success story will be shared where hurdles were discussed and raised with the ministry of health in Morocco, how they were overcome in order to attract more clinical trials.

Key words: clinical trials, industry perspective, collaboration

Онколошки портфолио у свету

Ивана Божовић Спасојевић¹

¹ Клиника за медикалну онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Последњих година америчка агенција за храну и лекове (ФДА) одобрила је велики број лекова који се могу сматрати „првим у класи“, иновативним по механизму деловања и терапијском приступу. Ово стога што смо сведоци интензивне примене биотехнологије у развоју онколошких лекова, од којих се blockbuster-има могу сматрати имунотерапија и моноклонска антитела.

Почевши од 2011. године када је ипилимумаб добио одобрење регулаторних тела, поље имунотерапије доживљава праву ренесансу. Овај успех се може објаснити не само преклиничким и клиничким истраживањима, већ и новом методологијом истраживања као и бржом регистрацијом лекова коју виђамо последњих година. Имуно терапија активира различите механизме имуног система, односно активира и укључује имуни одговор домаћина у борби против тумора, најчешће кроз комбинацију лекова, а све у циљу постизања дуготрајног оптималног терапијског одговора. Комплексност имуно терапије се огледа и у бројним облицима овог лечења попут антитела, пептида, протеина, цитокина, онколошких вируса, као и целуларне терапије.

Према извештају фармацеутског удружења истраживача и произвођача у Америци, више од 800 онколошких лекова и вакцина је у различитим фазама клиничког испитивања или чекају одобрење регулаторних тела. Од овог броја, сматра се да је око 80% иновативних лекова који се сматрају представницима класе лекова, а да се око 70% лекова може класификовати као персонализовани лекови с обзиром на то да циљају специфични геномски аспект тумора. Највећи број лекова који очекује одобрење у скорој будућности су лекови за карцином дојке, карцином плућа, оваријални карцином и леукемију.

Новији трендови у развоја онколошких лекова свакако укључују и биосимиларе. Филграстим је први биосимилар који је одобрила FDA у САД. Ово је отворило ново поглавље у развоју биолошких лекова за које се сматра да ће помоћи у контроли растуће високе цене биолошких лекова.

На крају, као новитет у развоју лекова, може се сматрати и увођење исхода лечења наведено од стране пацијента, а са циљем да се произведе лек мање токсичан, практичан и погодан за пацијента ради повећања комплијансе и успешности лечења.

Кључне речи: имунотерапија, биолошки лекови, биосимилари, клиничке студије

Oncology portfolio in the world

Ivana Bozovic Spasojevic¹

¹ Medical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

In last years, we witnessed a high number of US Food and Drug Administration (FDA) approvals of new pharmaceuticals, so called molecular entities or

first-in-class therapies for cancer, with novel mechanisms of action. New trends in oncology drug development are reflected in the increasing use of biotechnology in the development of anticancer drugs, including immunotherapies and monoclonal antibodies.

Since the regulatory approval of ipilimumab in 2011, the field of cancer immunotherapy has been experiencing a rapid evolution. This success is based on progress in both preclinical and clinical science, including the development of new methods of investigation. Immuno-oncology (IO) has become a key focus area in oncology drug discovery and development in latest years. IO treatments span many modalities, and it has become apparent that achieving optimal treatment efficacy often requires combinations of drugs that engage the immune system across multiple mechanisms. Immunotherapy agents do not directly attack the tumour but instead mobilize the immune system. Therefore, immuno-oncology drug development encompasses a broad range of agents, including antibodies, peptides, proteins, cytokines, oncolytic viruses and cellular therapies.

According to the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), as many as 800 drugs and vaccines are currently in various stages of development for cancer; these are either in clinical trials or are awaiting review by the FDA. Furthermore, approximately 80% of cancer drugs in the current pipeline are potentially first-in-class therapies, and 70% can potentially be classified as personalized medicine, because they target a specific genomic aspect of the tumor. The tumor types leading the pipeline in the number of drugs expecting approval or are in late-stage development are breast cancer, leukemia, lung cancer and ovarian cancer.

The most recent trend in the oncology pipeline involves biosimilars, introduced with the FDA approval of filgrastim, the first biosimilar to receive approval in the United States. This opened the gate to a new type of biologic products, which potentially may help control the escalating costs of biologic drugs.

A potential turning point in drug development may be the introduction of patient-reported outcomes as a new component in drug development, with the goal of producing more user-friendly medicines that deliver reduced toxicity and increased convenience, which can improve adherence and outcomes.

Key words: Immunotherapy, biologic drugs, biosimilars, clinical studies

ПРИОРИТИЗАЦИЈА ОНКОЛОГИЈЕ У СРБИЈИ И РЕГИОНУ: ЗДРАВСТВЕНА ПОЛИТИКА, ВРЕДНОСТ И ДОСТУПНОСТ ЛЕКОВА PRIORITIZING ONCOLOGY IN SERBIA AND REGION: HEALTHCARE POLICY, VALUE AND DRUGS AVAILABILITY

Оптерећење популације малигним болестима: изазови и пристрасности у процени	
Дарија Кисић Тепавчевић	35
The global cancer burden: challenges and biases in interpreting the accuracy of the assessment	
Darija Kisić Tepavčević	38
Разлике у доступности онколошког лечења у европским земљама	
Вицко Ференц	40
Differences in availability of oncology treatment in European countries	
Vicko Ferenc	41
Основни захтеви за квалитетно онколошко лечење	
Даворин Радосављевић	42
Essential requirements for quality of cancer treatment	
Davorin Radosavljević	43
Приоритизација онкологије у Србији и ширење листе лекова у 2016. години и даље	
Ненад Мијалковић	44
Prioritization of oncology in Serbia and spread of the list of drugs in 2016 and beyond	
Nenad Mijalković	45
AROME-ESO: Прва регионална консензус конференција о доступности иновацијама у лијечењу карцинома у земљама у развоју	
Владимир Тодоровић, Joseph Gligorov	46

54. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 54th CANCEROLOGY WEEK
„Савремена онкологија“ / “Modern Oncology“

AROME-ESO: First regional oncology consensus conference on access to cancer care innovations in emerging countries Vladimir Todorovic, Joseph Gligorov.....	47
СЕОС-ИМПАСТ консензус о лечењу малигнух болести и доступности лекова из перспективе пацијената (Опатија, јун 2017) Зорица Томашевић.....	48
СЕОС-ИМПАСТ consensus on treatment of malignancies and drug availability from patients' perspective (Opatija, June 2017) Zorica Tomasevic.....	49

Оптерећење популације малигним болестима: изазови и пристрасности у процени

Дарија Кисић Тепавчевић¹

¹ Институт за епидемиологију, Медицински факултет Универзитета у Београду, Србија

Малигни тумори представљају једно од најзначајнијих јавно-здравствених проблема широм света. Процењује се да су кациноми одговорни за један од седам смртних исхода у популацији. Такође, ова група обољења сваке године узрокује више смртних исхода него СИДА, туберкулоза и маларија заједно. Карциноми представљају други водећи узрок смртности у развијеним земљама (после кардиовакуланих обољења) и трећи водећи узрок смртности у земљама у развоју (након кардиовакуланих и инфективних обољења).

Целоживотни кумулативни ризик за настанак малигног обољења у популацији мушкараца износи 42%, а у популацији жена 38%. Као могући разлози неједнаке дистрибуције међу половима наводе се разлике у изложености факторима средине, утицају едогених хормона, као могуће полно специфичне интеракције у дејству потенцијалних канцеогена. Међутим, код одраслих особа млађих од 50 година ризик за настанак ових обољења је већи код особа женског пола (5,4%) него код мушкараца (3,4%), због већег оптерећења жена малигним обољењима дојке, гениталних органа и тироидне жлезде у овој узрасној категорији. Међутим, важно је истаћи да су процене ризика за настанак кацинома базиране на предикционим моделима заснованим на карактеристикама опште популације и могу да прецене или потцене индивидуалан ризик услед велике хетерогености у изложености факторима средине, личној анамнези и генетској predisпозицији за настанак малигнутих обољења.

Према проценама Интернационалне агенције за истраживање рака, сваке године се региструје око 14 милиона нових случајева карцинима широм света. Такође, према овим проценама, сваке године око 8 милиона људи умре услед малигну оболјења (око 22.000 смртних исхода дневно), а око 2/3 свих смртних исхода се региструје у земљама у развоју. Просечна укупна стопа инциденције карцинома је виша у развијеним у односу на земље у развоју за оба пола (308,7 vs. 163,0/100.000 код мушкараца, и 240,6 vs. 135,8/100,000 код жена). Међутим, просечна укупна стопа морталитета је слична у развијеним и у земљама у развоју, и креће се у распону од 80-85/100.000 становника. Разлике у односу стопа инциденције и морталитета у ове две групе земаља се у највећој мери могу објаснити различитом доступношћу скрининг тестова и ефикасних савремених терапијских протокола за лечење и контролу малигну оболјења. Поред тога, интернационалне разлике у вредностима показатеља оболевања и умирања могу бити и одраз хетерогености у сензитивности и поузданости прикупљања и регистрације података, као и нивоа свести популације о значају редовних контрола у циљу раног откривања малигнитета. У развијеним земљама најчешћи малигни тумори у популацији мушкараца су карцином простате, плућа и колоректума, а у популацији жена карцином дојке, колоректума и плућа. У земљама у развоју, најчешћи малигни тумори у популацији мушкараца су карцином плућа, јетре и желуца, а у популацији жена карцином дојке, грлића материце и плућа. У обе групе земаља, најчешћи локализације малигну оболјења представљају и водеће узроке смртности у овој групи оболјења.

Оболевање и умирање од карцинома чини значајан део укупног оптерећења болестима у Србији. Према подацима Регистра за рак Централне Србије, сваке године се региструје око 25.000 новооболелих (13.877 мушкараца и 11.844 жена у 2014. години). Такође, према овим подацима се у Централној Србији годишње региструје око 14.000 смртних исхода услед малигну оболјења (8.012 мушкараца и 6.080 жена током 2014. године). Током 1999–2014. године, просечна стопа инциденције за све карциноме у Централној Србији била је 279,7/100.000 за мушкарце, и 240,3/100.000 за жене. Током посматраног временског периода, стопа инциденције је расла за 1,2% годишње, што чини укупно кумулативно повећање од 19%. Мушкарци у Централној Србији највише су оболевали од рака плућа, колоректума и простате, док је код жена малигни процес најчешће био локализован на дојци, колоректуму, плућима и грлићу материце. Током 1999–2014. године, просечна стопа морталитета за све карциноме у Централној Србији била

је 162,8/100.000 за мушкаце, и 104,53/100.000 за жене. Током посматраног временског периода, стопа морталитета је расла за 0,3% годишње, што чини укупно кумулативно повећање од 5,1%. Мушкарци су највише су умрели од рака плућа, колоректума и простате, док је код жена рак дојке, плућа и колоректума био најчешћи узрок смртног исхода. Највећи део укупног оптерећања изгубљених година могућег живота због онеспособљености услед присуства малигног обољења припадао је карциному плућа у популацији мушкараца и карциному дојке у популацији жена.

Према пројекцијама до 2030. године, очекује се да ће глобално оптерећење малигнух болестима порастати на 21,7 милион новооболелих и 13 милиона умрлих, на годишњем нивоу. Међутим, потребно је истаћи чињеницу да је највећи део овог предиктивног модела базиран на постојећем растућем тренду старења популације, па у највећем делу одражава промену узрасне структуре становништва, а не повишен ризик услед повећане изложености популације потенцијалним канцерогенима. Осим тога, значајан допринос повећању стопа инциденције чине и повећање обухвата коришћења скрининг тестова и веће пропорције постављања дијагнозе болести у раној фази. Исти ефекат на снижење стопе морталитета има повећање ефективности терапијских протокола за лечење и контролу малигног обољења. Све ове чињенице доводе до укупног повећања преваленције малигнух обољења. Ипак, приликом процена пројекција ризика за настанак карцинома једним делом се узима у обзир и повећање преваленције изложености познатим факторима ризика (пре свега у земљама у развоју), као и излагање потенцијално нових канцерогенима у спољашњој средини. Приликом интерпретације предиктивних модела у којима се истиче значај повећања оптерећења малигнух болестима треба имати на уму и присуство потенцијалних пристрасности и придружених фактора. Наиме, показатељи учесталости оболевања и умирања у значајној мери зависе од начина прикупљања, регистровања и анализе података чије се технике могу битно мењати током протока времена. Такође, важно је истаћи да предиктивни модели узимају у обзир просечне податке и трендове у моменту процене и нису осетљиви на могуће флукуације и варијације током периода праћења. Исто тако, пројекције често могу да буду сувише сензитивне на изненадне промене у учесталости оболевања и умирања (чак и ако се ради о артефактима), што може значајно да се одрази на предиктивни модел. Такође, грешке у пријављивању или инсуфицијентност података који се односе на специфичне социодемографске параметре оболелих и/или умрлих од малигнитета могу до-

вести до потцењивања укупног оптерећења овим обољењима у појединим субкохортама.

Кључне речи: малигне болести, оптерећеност популације, изазови, пристрасности

The global cancer burden: challenges and biases in interpreting the accuracy of the assessment

Darija Kisic Tepavcevic¹

¹ Institute for Epidemiology, Medical School, University of Belgrade, Serbia

Cancer is a major public health problem worldwide. It has been estimated that one in seven dead cases can be attributed to cancer. It has been assumed that malignant tumours cause more deaths than AIDS, tuberculosis, and malaria jointly. Moreover, cancer is the second leading cause of death in high-income countries (following cardiovascular diseases) and the third leading cause of death in low- and middle-income countries (following cardiovascular diseases and infectious and parasitic diseases).

The lifetime probability of being diagnosed with cancer is higher for men (42%) than for women (38%). Possible reasons for increased susceptibility in men reflect differences in environmental exposures, endogenous hormones, and probably complex interactions between these influences. However, for adults aged younger than 50 years cancer risk is higher for women (5.4%) than for men (3.4%) due to higher burden of breast, genital, and thyroid cancers in young women. The estimated probabilities of developing cancer are based on the average experience of the general population and may over- or underestimate individual risk because of differences in exposure, medical history, and/or genetic susceptibility.

According to estimates from the International Agency for Research on Cancer, more than 14 million new cancer cases develop each year worldwide. Additionally, the corresponding estimates for total cancer deaths each year is about 8 million (about 22,000 cancer deaths a day), of which almost two third occurred in developing countries. The overall incidence rate for all cancers was higher in developed countries compared with developing countries in both males (308.7 vs. 163 per 100,000, respectively) and females (240.6 vs. 135.8 per 100,000, respectively). In contrast, the overall mortality rate for all cancers was similar between developed and developing countries (ranged

80-85 per 100,000). These differences in incidence than mortality cancer rates could be largely attributed to accessibility of screening tests for early cancer detection and availability of effective therapy. In addition to differences in screening and treatment, international differences in cancer rates could also be affected by differences in detection and registration practices, awareness, and data quality. In developed countries, the three most commonly diagnosed cancers were prostate, lung, and colorectal among males, and breast, colorectal, and lung among females. Conversely, in developing countries, the three most commonly diagnosed cancers were lung, liver, and stomach in males, and breast, cervix uteri, and lung in females. In both developed and developing countries, the three most common cancer sites were also the three leading causes of cancer death.

The morbidity and mortality of cancers have also a great impact on the population of Serbia. According to data from the Central Serbia Cancer Registry around 25,000 new cancer cases develop each year (12,877 males and 11,844 females in 2014). Additionally, the corresponding estimate for total cancer deaths in Central Serbia per year is 14,000 (8,012 males and 6,080 females in 2014). During the period 1999–2014, the average incidence rates for all cancers (all sites but non-melanoma skin cancer) were 279.7/100,000 for men, and 240.3/100,000 for women. During the period observed an increase of incidence rate by 1.2% was detected at each following year, resulting in total cumulative increase of 19%. In males, the most frequent is lung cancer, followed by colorectal, prostate, bladder and stomach cancers. In females, the highest incidence is observed highest for breast cancer, followed by colorectal, lung and cervical cancers. The average mortality rates in Central Serbia for the same period were 162.8/100,000 for men, and 104.5/100,000 for women. During the period observed an increase of mortality rate by 0.3% was detected at each following year, resulting in total cumulative increase of 5.1%. In men the highest mortality rates were for lung cancer, followed by colorectal, stomach and prostate cancers. In women, breast cancer was on the first place as a cause of death followed by lung and colorectal cancers. The greatest part of the disability adjusted life years was caused by lung cancer in men and by breast cancer in women.

By 2030, the global burden is expected to grow to 21.7 million new cancer cases and 13 million cancer deaths. This prediction is mainly based on currently observed increasing trend concerning ageing of the population. Moreover, great contribution for incidence cases rising could be explained due to increasing availability and use of screening and diagnostic tests. The same

effect on decreasing of mortality rates has the improvements of the cancer-related treatment efficacy. All the facts mentioned above lead to overall increase of cancer-related prevalence. However, the estimated future cancer burden in some extent also considered the increased adoption of lifestyles factors that are known to raise cancer risk (such as smoking, poor diet, physical inactivity etc), especially in developing countries, as well as, possible exposure to new environmental cancerogenes. During the interpretation of increasing burden for most of cancer it has been highlighted the possible presence of different biases and confounders. Firstly, the cancer burden estimates may be affected by changes in methodology, which are implemented regularly as modelling techniques improve and surveillance coverage becomes more complete. Secondly, although the predictive model is robust, it can only account for trends through the most recent year of data and cannot anticipate abrupt fluctuations for cancers affected by changes in detection practice. Thirdly, the model for cancer burden projection can be oversensitive to sudden or large changes in observed data. Moreover, errors in reporting different socio-demographic data in medical records and/or death certificates may result in underestimates of cancer incidence and mortality rates in certain subcohorts.

Key words: cancer, global burden, challenges, biases

Разлике у доступности онколошког лечења у европским земљама

Вицко Ференц^{1,2}

¹ Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет; ² Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица

У данашње време, 2 од 3 особе којима је дијагностикован карцином живе још барем 5 година. Између 1991. и 2011. смртност од карцинома опала је за 21% у 5 земаља Европске уније (Велика Британија, Француска, Немачка, Шпанија и Италија). За овај прогрес заслужни су брз напредак у науци, боља дијагностика и иновативне терапије, који су пацијентима обезбедили дуже преживљавање и бољи квалитет живота.

Највећи помаци у лечењу карцинома довели су до дужег преживљавања пацијента у Европи. Разлике у времену преживљавања у различитим земљама могу се објаснити: разликама у стадијуму болести приликом

постављања дијагнозе и доступности терапије, разликама у интензитету спровођења дијагностике и скрининга, и разликама у биологији карцинома. Одређену улогу могу имати и друштвено-економске разлике, разлике у стилу живота и општем здравственом стању различитих популација.

Највише расправа се води око тога колико повећани трошкови лечења карцинома и приступачност нових лекова доприносе разлици у доступности нових видова третмана, а самим тим и различитим исходима у земљама источне и западне Европе. Истраживања показују да је најмања доступност лекова у земљама са ниском стопом економског развоја што истовремено има последичну везу са преживљавањем пацијената.

Побољшање доступности онколошких терапија не мора да значи и повећање трошкова. Државе које тренутно имају сличне буџете за борбу против карцинома, веома се разликују у висини износа које усмеравају на лекове против карцинома.

Размотримо компаративну анализу између наше и референтних земаља и како можемо заједнички да допринесемо решавању проблема везаних за доступност онколошког лечења.

Кључне речи: онколошко лечење, доступност, европске земље, разлике

Differences in availability of oncology treatment in European countries

Vicko Ferenc^{1,2}

¹ University of Novi Sad, Medical faculty; ² Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica

Today, 2 out of 3 people diagnosed with cancer survive at least 5 years. Between 1991 and 2011 the number of cancer deaths have fallen by 21% across the EU5 (UK, France, Germany, Spain and Italy). This progress has been driven by successes in scientific research, better diagnostics and innovative therapies. The main impact can be seen as longer survival and better quality of life of the patients.

The major advances in cancer management that occurred seem to have resulted in improved survival in Europe. The most likely explanations of differences in survival between patients in different countries include: stage of the disease at presentation and access to the health care system, existence of national screening, diagnostic possibilities, and differences in cancer biol-

ogy. Variations in socioeconomic status, lifestyle, and general health between populations might also have a role.

There is a wide ongoing discussion how increased cost of cancer care and affordability of innovative drugs contribute to wide differences in cancer treatment and consecutive outcomes between Eastern and Western European countries. Different researchers showed that the poorest drug availability is in countries with lower level of economic development and at the same time a correlation with the survival of the patients.

Improving access to cancer treatments does not have to require significant increases in costs. Countries with similar levels of expenditure for health care system have significant differences in the availability of new cancer drugs.

We shall discuss the comparative analysis between our and reference countries in terms of addressing the issues connected to oncology treatment access.

Key words: oncology treatment, availability, European countries, differences

Основни захтеви за квалитетно онколошко лечење

Даворин Радосављевић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије

Квалитетно онколошко лечење подразумева данас прихватање једног од основних начела здравствене заштите – доступност. Доступност лечења посматра се као доступност здравствене заштите, од примарне до терцијарне, али и као доступност оптималног лечења, а када је реч о системском лечењу, као доступност онколошких лекова.

Савременост у онкологији значи мултидисциплинарно одлучивање о свим етапама лечења, као и холистички приступ лечењу, у коме се лечи пацијент а не само болест. Ово обезбеђује оптимални приступ сваком пацијенту у сваком часу, али то захтева и постојање свих неопходних дијагностичких процедура у систему, као и свих неопходних модалитета лечења, у пуном обиму.

Кад је реч о системској терапији, њен велики развој последњих деценија, са увођењем молекуларно циљане, биолошке терапије, као и имунолошке терапије, довео је до нових успеха у лечењу, до боље селекције пацијената и продуженог преживљавања, односно до пада смртности од

малигних болести у већини развијених земаља. Њена доступност, у земљама у развоју, као што је Србија, зависиће и од цене ових лекова, које су по правилу веома високе.

Квалитет лечења се зато, у земљама са ограниченим средствима у систему здравствене заштите, може поправити само брижљивим планирањем савременог онколошког лечења, даљом едукацијом кадрова на свим нивоима онколошке здравствене заштите, развијањем мултидисциплинарности у лечењу, и стварањем, на основу јасних критеријума, центара изврсности, који ће водити и ширити савремену онколошку доктрину лечења унутар целог система. Важно је повећају улагања у едукацију и опрему секундарних центара, који треба да буду место на коме ће се од малигних болести у свим стадијумима лечити највећи број пацијената.

Кључне речи: доступност, мултидисциплинарност, едукација, селекција пацијената

Essential requirements for quality of cancer treatment

Davorin Radosavljevic¹

¹ Institute for oncology and radiology of Serbia

Availability of health care in oncology, from primary to tertiary care, but also the availability of optimal treatment, represent today one of the essential requirements of cancer treatment.

Multidisciplinary decision-making in oncology and approach to treat the whole patient, not just the disease are two pillars in everyday practice, but also the requirements of valuable cancer treatment today. They should provide diagnostic tools, but even more, an optimal treatment for all patients, in full capacity.

In the field of systemic treatment, we are all witnesses of relevant improvements in development of new drugs, molecularly targeted and immunological, that improved significantly overall survival in many malignant diseases. New drugs have their own targets on malignant cells, and advances in understanding of tumor biology facilitate the success of these drugs, resulting in better patient selection, and prolonging overall survival. Their availability, on the other hand, depends mostly on their price, which is very often very high.

Treatment quality in oncology in developing countries should be improved with meticulous planning and careful education of doctors at any level of on-

cology care, from primary to tertiary, further development of multidisciplinary decision-making and creating centers of excellence, at tertiary level, that would lead the whole system from inside. Secondary level of oncology health care is of great importance, the majority of capacities and well educated oncologists should be allocated there, taking care of the majority of oncology patients in all spectrum of disease stages.

Key words: availability, multidisciplinary, education, patient selection

Приоритизација онкологије у Србији и ширење листе лекова у 2016. години и даље

Ненад Мијалковић¹

¹ КЦС, Клиника за гастроентерологију и хепатологију

Ако знамо чињеницу да онколошки пацијенти у Србији имају 20-35% већу вероватноћу да ће умрети него пацијенти у развијеним земљама Европске уније, онда је јасна опште друштвена потреба да се дијагностика и лечење малигних болести постави на прво место не само у здравственом систему, већ у држави уопште. Од свих пацијената који оболе од рака у Србији умре 62%. Вероватноћа умирања од колоректалног карцинома у Србији је 35% већа него што је просек у Европској унији. Главни разлози за високу стопу морталитета онколошких пацијената у Србији су: Недостатак програма примарне и секундарне превенције, недоступност свих иновативних лекова и савремених протокола лечења, недостатак опреме и обученог кадра за радиотерапију, инсуфицијентно мултидисциплинарно одлучивање у појединим регионима, недостатак адекватне и оптималне хирургије, недостатак финансијских средстава и неадекватно трошење лимитираних буџета. Комисија за цитотоксичне и молекуларне лекове, министарства здравља је током 2016. године начинила листу приоритетних онколошких лекова, који су распоређени у 4 приоритетне групе. На позитивну листу лекова РФЗО стављено је 7 иновативних лекова за 4 онколошке индикације, само за карциноме који нису имали иновативне лекове. Нови иновативни лекови су стављени на позитивну листу са специјалним уговорима и са увођењем комисија које одобравају њихову употребу. С обзиром да је био велики вакуум од 5 година у увођењу иновативних лекова у РФЗО, остало је доста индикација које захтевају увођење иновативних лекова и протокола лечења који се већ 10 година примењују у држа-

вама Европске уније. Истовремено последњих 5 година долази до правог бума имунолошких лекова, који постају стандард лечења многих тумора у развијеним земљама. Све наведено указује да лечење онколошких пацијената, односно целокупни онколошки сервис у Србији захтева значајно унапређење, а да је битан део тога увођење нових онколошких лекова и протокола на позитивну листу лекова РФЗО републике Србије. У сваком случају држава је ту да помогне пацијентима када им је најтеже односно кад им је озбиљно угрожен живот и кад сами не могу да снесу трошкове лечења. Наравно све то није могуће без политичке одлуке у врху државе која ће омогућити да унапређење онколошког сервиса и лечења онколошких пацијената постане први приоритет владе Србије.

Кључне речи: Србија, онкологија, листа лекова

Prioritization of oncology in Serbia and spread of the list of drugs in 2016 and beyond

Nenad Mijalkovic¹

¹ KCS, Clinic for gastroenterology and hepatology

If we know the fact that oncological patients in Serbia have a 20-35% higher likelihood of dying than patients in developed countries of the European Union, then there is a clear general social need to place diagnostics and treatment of malignant diseases in the first place not only in the health system, but in the country in general. Of all cancer cancer patients in Serbia, 62% die. The likelihood of dying from colorectal cancer in Serbia is 35% higher than the average in the European Union. The main reasons for the high rate of mortality of oncologic patients in Serbia are: Lack of primary and secondary prevention programs, unavailability of innovative medicines and modern treatment protocols, lack of equipment and trained personnel for radiotherapy, insufficient multidisciplinary decision-making in certain regions, lack of adequate and optimal surgery, financial resources and inadequate spending of limited budgets. The Committee for cytotoxic and molecular drugs, the Ministry of health, made a list of inovative oncological drugs in 2016, which were divided into four priority groups. 7 innovative drugs for 4 oncology indications were put in the positive list of RFZO drugs, only for carcinoma that did not have innovative drugs. New innovative drugs have been put on a positive list with special contracts and with the introduction of RFZO medical commis-

sions that approve their use. Considering that there was a large 5 year vacuum in the introduction of innovative drugs in RFZO, there are many indications that require the introduction of innovative medicines and treatment protocols that have been already applied for 10 years in the European Union. At the same time, in the last 5 years, there has been a real boom in immunological medicines, which have become the standard of treatment for many tumors in developed countries. All of the above indicates that the treatment of oncological patients, or the entire oncology service in Serbia, requires significant improvement, and that part of this is the introduction of new oncological medicines and protocols on the positive list of medicines of RFZO of the Republic of Serbia. In any case, the state is here to help patients when their worst or when their life is seriously endangered and when they themselves can not bear the costs of treatment. Of course, this is not possible without a political decision at the top of the state that will enable the improvement of oncology services and the treatment of oncological patients become the first priority of the Serbian government.

Key words: Serbia, oncology, drug lists

AROME-ESO: Прва регионална консензус конференција о доступности иновацијама у лијечењу карцинома у земљама у развоју

Владимир Тодоровић^{1,2,3}, Joseph Gligorov^{3,4,5}

¹ Клиника за онкологију и радиотерапију, Клинички центар Црне Горе;

² Медицински факултет Подгорица, Универзитет Црне Горе; ³ AROME (Асоцијација радиотерапеута и онколога Медитерана); ⁴ Service d'Oncologie Medicale, Hopital Tenon, Paris; ⁵ IUC UPMC Sorbonne University, Paris, France

Медитеранске земље имају сличан ризик од развоја карцинома у поређењу са земљама са високим приходима, али постоји јасна разлика у шансама за опоравак или у продужењу преживљавања болесника. Напредак у превенцији и лијечењу различитих типова карцинома захтјева заједничку акцију за смањење разлика у онколошкој заштити у овом региону.

Медитеранска асоцијација за радиотерапију и онкологију (AROME – Paris) и Европска школа за онкологију (ESO – Milan) разумели су ове потребе и због тога су организовали Прву консензус конференцију у Будви, Црна Гора, у октобру 2015. под називом „Приступ иновацијама код малигних обо-

љења у земљама са ограниченим ресурсима". Мултидисциплинарни панел од 42 специјалисте за канцер, углавном из земаља са средњим економским развојем, дао је одговоре на њихове приоритете у иновацијама у онкологији. У првој групи питања су се бавила организацијом јавног здравства и збрињавању болесника обољелих од рака, док је друга група питања анализирала утјецај на преживљавање и квалитет живота онколошких болесника. Процент позитивних одговора дао је приоритет иновацијама које су разматране.

Хетерогеност земаља Медитерана како економски, политички и културолошки пружа могућност развијања сарадње засноване на заједничким искуствима и смањењу неједнакости.

Кључне ријечи: рак, консензус, иновације, земље у развоју, AROME

AROME-ESO: First regional oncology consensus conference on access to cancer care innovations in emerging countries

Vladimir Todorovic^{1,2,3}, Joseph Gligorov^{3,4,5}

¹ Clinic for Oncology and Radiotherapy, Clinical Center of Montenegro; ² Medical faculty in Podgorica, University of Montenegro; ³ AROME Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean Area; ⁴ Service d'Oncologie Medicale Hopital Tenon, Paris; ⁵ IUC UPMC Sorbonne University, Paris, France

The Mediterranean countries have similar risk of developing cancers compared to high-income countries but there is a clear difference of chance of recovery or prolonging survival. The improvement made in prevention and treatment of different cancer types needs joint action for reduction of cancer care gap in this region.

The Mediterranean association for radiotherapy and oncology (AROME – Paris) and European School of Oncology (ESO – Milan) understands these needs and organized the 1. Consensus Conference in Budva, Montenegro in October 2015 titled "Access to cancer care innovations in countries with limited resources". A multidisciplinary panel of 42 cancer specialists mostly from middle income countries gives answers on their priorities in cancer care innovations. In first group of statements a general public health and cancer care organization were in focus, while second group of questions analyse impact on survival or quality of life. The percentage of positive responses considers a priority of innovation.

The heterogeneity of the economic, political and cultural situations of the different countries, living in the Mediterranean area, offers an opportunity to develop a collaboration based on the shared experiences and for reduction of inequity.

Key words: cancers, consensus, innovations, emerging countries, AROME

СЕОС-ИМРАСТ консензус о лечењу малигних болести и доступности лекова из перспективе пацијената (Опатија, јун 2017)

Зорица Томашевић¹

¹ Институт за Онкологију и Радиологију Србије

Током 13. СЕОС Конференције одржане у Опатији од 21–24. јуна 2017. године, такође је одржан и састанак са онколошким пацијентима из различитих земаља централне Европе укључујући и представнике Србије.

Основни циљ састанка је сагледавање потреба онколошких болесника, као и поновна потврда свих већ важећих ставова о потреби информисања пацијената о најважнијим епидемиолошким подацима, као и о доступности лекова у земљама региона.

Сходно препорукама још од пре више од једне деценије сви болесници морали би бити информисани о следећим параметрима:

Како писана информација са скупа у Опатији није доступна, у наредном тексту биће изнет консензус о правима болесника као кратко подсећање и поред тога што се такав став годинама већ примењује. Разлике које нису безначајне ипак постоје у доступности иновативе терапије и сви болесници изнели су став да доказано активни лекови треба да буду доступни свима, сходно регистрационим индикацијама.

1. Доступност информацијама

Свим болесницима који то желе морају бити доступне информација о болести од којих се лече, могућим начинима лечења, могућим ризицима и користи од терапије. Такође, квалификације ординирајућег лекара морају бити познате.

2. Приватност, поверљивост и поштовање

Приватност, поверљивост података и очување дигнитета болесника

3. Доступност медицинске документације

Сви болесници имају право на приватност и поверљивост података о болести од којих се лече. Подаци о болести и лечењу, укључујући и ин-

формације о евентуалним генетским тестовима, морају бити поверљиве и доступне само медицинском особљу као и здравственом фонду. Подаци о пацијенту који се користе у клиничким и епидемиолошким студијама могу захтевати и сагласност болесника. Сви болесници морају бити третирани с дужним поштовањем.

4. Службе превенције

Службе које се баве превенцијом малигнитета треба да буду доступне и треба да омогуће консултације о том аспекту свим заинтересованим болесницима.

5. Недискриминаторни поступци

Дискриминација по основу расе, религије, пола, националности или инвалидитету није прихватљива. Исто се односи и на врсту малигне болести.

6. Обавезан пристанак на предложено лечење

Охрабрује се активно учешће болесника у сопственом лечењу и одлукама о предложеном лечењу. Болесници имају права и на додатна мишљења пре евентуалног пристанка на лечење.

7. Доступност иновативне терапије

Сви болесници треба да имају могућност учешћа у клиничким студијама (сходно критеријумима укључивања) као и да имају доступну регистровану иновативну терапију (сходно одобреним индикацијама Фонда)

8. Планирање периода након лечења (излечења)

Болесницима мора бити предочен план о наставку живота по завршеном лечењу. Потребна су саветовалишта са квалификованим кадровима.

9. Доступност терапије бола супортивне и палијативне терапије

Лекови за контролу бола укључујући и опиоиде треба да буду доступни за лечење последица болести и/или спроведеног лечења.

Када активна онколошка терапија више не може да се примени, болесницима треба обезбедити супортивну и палијативну негу као и саветовање о крајњем исходу болести.

CEO-IMPACT consensus on treatment of malignancies and drug availability from patients' perspective (Opatija, June 2017)

Zorica Tomasevic¹

¹ Institute for oncology and radiology of Serbia

During 13th CEO Conference held in Opatija Jun 21-24th 2017, patient's perspective was also evaluated. Patients from different regional countries as

well from Central Europe countries take participation and discuss about most important issues regarding predominantly availability of oncology drugs.

Hence no written information is available from this meeting, short ASCO-ESMO recommendations, will be presented. Those recommendations were the basis for patient's participation.

1. Access to information

Patients should receive adequate information about their illness, possible interventions, and the known benefits and risks of specific treatment options. These matters should be discussed with qualified healthcare personnel who are committed to responding forthrightly to patient inquiries. Patients should have the ability to ascertain names, roles, and the qualifications of those who are treating them.

2. Privacy, confidentiality, and dignity

Patients should have the benefit of privacy with respect to their diagnosis and treatment. Medical records and other patient-specific information, including genetic information, should be regarded as private except to the extent that they are required to be shared for treatment or payment purposes. If access to patient-specific information is necessary for research efforts, including clinical trials, epidemiological research, translational research, or other clinical investigations, patients should be given the opportunity to agree to such uses of their personal information for the benefit of cancer patients in general. Patients should be treated with dignity at all times.

3. Access to medical records

Patients should be permitted to review their medical records and obtain copies for free or for a reasonable fee. Healthcare providers should be available to explain the contents of medical records to patients.

4. Prevention services

Individuals should be advised with respect to the prevention of cancer and should be provided any preventive interventions that are evidence-based and available.

5. Non-discrimination

Access to healthcare services should be provided without discrimination regarding race, religion, sex, national origin, or disability. Patients should also be free from discrimination on the basis of their disease, with respect to both employment and health insurance accessibility.

6. Consent to treatment and choice

Patients should be empowered to participate in decision making about their treatment and care to the degree that they desire, and the healthcare

team should respect those decisions. Patients should have access to a second opinion and the ability to choose among different treatments and providers.

7. Multidisciplinary cancer care

Optimal treatment of cancer should be provided by a team that includes, where appropriate, multidisciplinary medical expertise composed of medical oncologists, surgical oncologists, radiation oncologists, and palliative care experts, as well as oncology nurses and social workers. Patients should also have access to counseling for their psychosocial, nutritional, and other needs.

8. Innovative cancer care

Patients should be offered the opportunity to participate in relevant clinical trials and should have access to innovative therapies, which may improve their disease outcome.

9. Survivorship care planning

Cancer survivors should be provided a comprehensive care summary and follow-up plan at the completion of primary therapy and should be systematically monitored for long-term and late effects of treatment. The need for rehabilitation services should be evaluated as part of the long-term follow-up plan.

10. Pain management, supportive, and palliative care

Quality cancer care requires pain management, including the use of opioid analgesics and other supportive care, for conditions induced by cancer treatment or by the disease itself. When effective cancer therapy is no longer available, patients should have access to optimal palliative care and counseling with respect to end-of-life issues.

САВРЕМЕНИ СТАВОВИ О НЕОАДЈУВАНТНОМ ЛЕЧЕЊУ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ: ДА ЛИ ПРАТИМО ПРЕПОРУКЕ?

CURRENT NEOADJUVANT BREAST CANCER TREATMENT: DO WE FOLLOW THE GUIDELINES?

Неоадјувантна терапија у лечењу карцинома дојке: концепт и савремене индикације Љилјана Стаматовић	55
Neoadjuvant breast cancer treatment: concept and current indications Ljiljana Stamatovic	57
Радиолошки дијагностички алгоритам код пацијенткиња са неоадјувантном терапијом карцинома дојке Драгана Богдановић Стојановић, Драгана Ћилас, Викторија Вучај-Ћириловић, Наташа Првуловић Буновић, Јасмина Бобан	59
Radiologic diagnostic algorithm in patients receiving neoadjuvant therapy for breast cancer Dragana Bogdanovic Stojanovic, Dragana Djilas, Viktorija Vucaj-Cirilovic, Natasa Prvulovic Bunovic, Jasmina Boban	60
Преоперативна системска терапија карцинома дојке Лазар Поповић	62
Preoperative systemic therapy in breast cancer Lazar Popovic	62
Хирургија после преоперативне системске терапије карцинома дојке Иван Марковић, Нада Сантрач	63
Surgery after neoadjuvant therapy for breast cancer Ivan Markovic, Nada Santrac	64
Будућност хирургије аксиле код карцинома дојке Вицко Ференц, Татјана Ивковић Капицл	65

Неoadјувантна терапија у лечењу карцинома дојке: концепт и савремене индикације

Љиљана Стаматовић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије

Карцином дојке је комплексно обољење чији дефинитивни исход највише зависи од стадијума болести, биолошких карактеристика самог тумора и иницијалног лечења. Терапијске одлуке мора доносити мултидисциплинарни тим са искуством у лечењу карцинома дојке, без обзира на иницијални стадијум болести.

Неoadјувантна (примарна системска, преоперативна) терапија је примена системске терапије пре дефинитивне хирургије у неметастатској фази карцинома дојке.

Индикације за примену неoadјувантне хемиотерапије (НАХТ) су се током година проширивале. Концепт НАХТ је крајем 70-их година прошлог века уведен за лечење болесница са неоперабилним локално узнапредовалим карциномом дојке код којих иницијална хирургија није могла да обезбеди адекватну локалну контролу болести. У овом приступу, циљ НАХТ је преводјење инооперабилних у операбилне туморе (downstaging). Деценију касније, НАХТ постаје стандард у лечењу великих операбилних тумора дојке са циљем смањивања тумора (downsizing) и повећања стопе поштедних оперативних захвата у болесница код којих је без примене НАХТ индикована радикална мастектомија. У овој ситуацији, циљ НАХТ је постизања мање екстензивне хирургије, побољшања козметских исхода и смањење постоперативних компликација, као што је, на пример, лимфедем. Раније неoadјувантне студије код пацијенткиња које су кандидати за радикалну мастектомију уколико се иницијално лече хирургијом, генерално са краћим трајањем НАХТ (4 циклуса НАХТ), омогућиле су смањење

стопе мастектомије за 17-27%, док савремене неoadјувантне студије које примењују савремене хемиотерапијске режиме, укључујући и биолошку терапију, омогућавају значајно већу стопу (чак и до 70%) поштедних операција. При томе, показано је да НАХТ, у поређењу са примарно оперисаним пацијенткињама, не утиче негативно на локо-регионалну контролу болести.

Поред доказане користи у погледу побољшању хирушких опција, испитивано је да ли НАХТ као рано системско лечење микрометастаза карцинома дојке може побољшати укупно преживљавање. Неколико великих проспективних рандомизованих студија је показало да је укупно преживљавање пацијенткиња са операбилним туморима слично уколико се исти број истих хемиотерапијских режима примени преоперативно (неoadјувантно) или постоперативно (адјувантно). Данас, НАХТ представља опцију за иницијални терапијски приступ у болесница са раним карциномом дојке (осим стадијума I), нарочито оних са подтипovima тумора који показују значајну хемиосензитивност на системску терапију.

НАХТ омогућава рану процену одговора тумора на примењену терапију и идентификацију нереспонзивних тумора (*in vivo* тест хемиосензитивности). Неoadјувантне студије су показале да је постојање резидуланог инвазивног карцинома дојке после НАХТ, било у дојци и/или жлездама аксиле, повезано са повећаним ризиком од релапса болести, док се постизање комплетног патохистолошког одговора, pCR, показало као предиктор дужег преживљавања. pCR је прихваћен као сурогат маркер за преживљавање, јер за кратко време (након НАХТ) може предвидети дуготрајни исход. Последњих година pCR је постао примарни циљ свих неoadјувантних студија у карциному дојке. Најновије неoadјувантне студије у карциному дојке су показале да различити молекуларни подtipови карцинома дојке различито одговарају на системску терапију, као и да је прогностички значај pCR различит у различитим биолошким подтипovima карцинома дојке. Показано је да је НАХТ мање ефикасна у постзању pCR у ER/PR-позитивним туморима дојке, нарочито лобуларног хистолошког типа. Са друге стране, агресивни биолошки подtipови карцинома дојке, као ХЕР2-позитивни и троструко-негативни карцином дојке остварују веће стопе pCR. Постоје сигнали да је pCR у овим подтипovima карцинома дојке удружен са значајно бољим преживљавањем. Могућност ране евалуације одговора на примењену НАХТ има прогностички значај за процену ризика од удаљеног релапса и омогућава индивидуализацију даље терапије у складу са раним ефектом НАХТ.

На крају, корист од НАХТ постоји и са аспекта науке, јер се НАХТ показала као одличан модел за истраживања. Примена НАХТ омогућава развој и валидацију нових биомаркера сензитивности на лекове и механизмама резистенције, као и испитивање нових, нарочито циљаних агенаса у карциному дојке.

Кључне речи: карцином дојке, неoadјуватна хемиотерапија, савремене индикације

Neoadjuvant breast cancer treatment: concept and current indications

Ljiljana Stamatovic¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Breast cancer is a complex disease with definitive outcome mostly dependent on stage of the disease, biological characteristics of the tumor itself and initial therapy. Treatment decisions must be provided by multidisciplinary team with experience in treating breast cancer, regardless of initial stage of the disease.

Neoadjuvant (primary systemic, preoperative) therapy is the use of systemic therapy before definitive surgery in nonmetastatic phase of breast cancer.

Indications for neoadjuvant chemotherapy (NACT) had evolved over years. NACT concept was introduced at the late 1970s for patients with inoperable locally advanced breast cancer when initial surgery could not provide adequate local disease control. In this setting, the goal of NACT is to convert an inoperable cancer to one that is operable (downstaging). A decade later, NACT became the standard in treating large operable breast tumors in order to facilitate tumor shrinkage (downsizing) and increase breast conserving rates in patients who are felt to be candidates for mastectomy to ones who might be treated successfully with breast conserving surgery if NACT was applied. In this situation, the aim of NACT is less extensive surgery, improvement of cosmetic outcomes and reduction of postoperative complications, such as lymphoedema. Earlier NACT studies in patients who were candidates for mastectomy if initially treated with surgery, generally with short course of neoadjuvant chemotherapy (4 cycles of NACT), enabled 17-27% mastectomy rate reduction, while current neoadjuvant studies employing modern chemotherapy regimens, including biological therapy, made possible significantly higher rates (even up to 70%) of less extensive surgery. At the same, it was demon-

strated that, compared to initially operated patients, there was no negative NACT influence to loco-regional disease control.

Besides evident benefit in optimising surgical approaches, it was investigated if NACT as early systemic treatment of micrometastatic breast cancer may improve overall survival. Several large prospective randomized trials have shown that overall survival in patients with operable tumors was similar if the same number of the same chemotherapy regimens was applied preoperatively (in neoadjuvant setting) or postoperatively (in adjuvant setting). Today, NACT is an option for initial therapy approach in early breast cancer patients (except stage I), particularly for those with tumor subtypes showing considerable chemosensitivity to systemic therapy.

NACT enables early assesment of tumor response to applied therapy and identification of non-responsive tumors (*in vivo* chemosensitivity test). Neoadjuvant studies have demonstrated that residual invasive breast cancer after NACT, either in breast and/or axillary lymph nodes, is associated with higher risk of disease relapse, while achieving complete pathologic response, pCR, was shown to be a predictor of longer survival. pCR is accepted as surogat marker for survival as it may for short time (after NACT) make possible prediction of long-term outcome. In the recent years pCR has become the primary endpoint of all breast cancer neoadjuvant studies. The latest breast cancer neoadjuvant studies indicated that different breast cancer molecular subtypes response to systemic therapy differently, as weel as that prognostic relevance of pCR is various in different breast cancer molecular subtypes. NACT was shown to be less efficinet in achieving pCR in ER/PR-positive breast cancers, particularly in lobular hystological type. On the other side, agressive biological breast cancer subtypes, such as HER2-positive and triple-negative breast cancer, achieve higher pCR rates. There are signals that pCR in those breast cancer subtypes is associated with signifficantly better survival. The opportunity for early response evaluation to applied NACT has prognostic value for estimation the risk of distant relapse and facilitates individualisation of further therapy according to early efect of NACT.

Finally, there is a benefit of NACT from the scinetific aspect, as NACT was shown to be an exelent model for research. The use of NACT enables development and validation of novel biomarkers of drug sensitivity and mechanisms of resistance, as well as investigation of the new, in particular targeted agents in breast cancer.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, current indications

Радиолошки дијагностички алгоритам код пацијенткиња са неoadјувантном терапијом карцинома дојке

Драгана Богдановић Стојановић^{1,2}, Драгана Ђилас^{1,2}, Викторија Вучај-Ћириловић^{1,2}, Наташа Првуловић Буновић^{1,2}, Јасмина Бобан^{1,2}

¹ Институт за онкологију Војводине, Центар за имиџинг дијагностику, Сремска Каменица, Србија; ² Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Србија

Улога имиџинга за пацијенте третиране неoadјувантном терапијом због рака дојке је не само да процењује терапеутски одговор у смислу смањивања тумора, већ и да предвиди хистолошки одговор на хемотерапију која је у корелацији са преживљавањем. Хирургија и хистопатолошка анализа након неoadјувантне терапије омогућавају објективну процену тачности различитим модалитетима у процени терапијског одговора.

Неoadјувантна терапија рака дојке дозвољавају конзервативну операцију код пацијената са великим туморима. Одговор на хемотерапију је важан прогностички фактор који утиче на хируршко управљање и врсту постоперативне хемотерапије.

Комплетни туморски одговор на неoadјувантну хемотерапију повећава интервал без болести и опстанак пацијента. Параметар са највећом предиктивном вредношћу је одсуство било каквог резидуалног тумора. Одличан терапијски одговор је дефинисан као потпуно одсуство било какве туморске масе или присуства фиброзне масе која садржи само дегенериране туморске ћелије.

Тачност клиничке евалуације није оптимална јер палпација фиброзне и некротичне масе може да имитира резидуалну масу тумора. У другим случајевима, очигледна клиничка регресија је услед решавања пост-биопсијских секвела, као што су крварење и едем.

Неколико имиџинг модалитета се може користити за процену тумора и туморског одговора. Физички преглед у комбинацији са мамографијом и сонографијом је метод који се највише користи у рутинској пракси. Ове методе у основи процењују еволуцију туморског волумена.

Конвенционална радиологија помоћу мамографије и ултразвука је метода која се највише користи за иницијално постављање и процену туморског одговора на неoadјувантну хемотерапију. Главни циљ је упоредно мерење туморског волумена. Тачност овог мерења зависи од контраста између тумора и околног нормалног ткива. Тачност мерења повећава се са разликом у густини или ехогености, нарочито када су границе тумо-

ра оштре. Радиолошка мерења је теже процијенити када су лезије лоше дефиниране или када су груди густе.

МР мамографија дозвољава морфолошку анализу тумора и кинетичку контрастну студију која одражава неоангиогенезу. То је најпоузданија метода за детекцију мултифокалности. МР мамографија има суштински значај предтерапијском стажирању и у процени ефикасности хемотерапије.

Физички преглед и конвенционалне технике имиџинга и даље имају примарно место у процени рака дојке третиране неoadјувантном хемотерапијом. У овом тренутку, ова морфолошка процена је једина призната међународним критеријумима. Нови функционални и метаболички модалитети сликања, нарочито МРИ и ПЕТ скенирање, могу приступити природи резидуалног тумора, омогућити рано откривање лоших реагенса и приказати мултифокалне туморе и метастазе. Употреба ових техника може променити планирање терапије.

Кључне речи: карцином дојке, неoadјувантна терапија, имиџинг

Radiologic diagnostic algorithm in patients receiving neoadjuvant therapy for breast cancer

Dragana Bogdanovic Stojanovic^{1,2}, Dragana Djilas^{1,2}, Viktorija Vucaj-Cirilovic^{1,2}, Natasa Prvulovic Bunovic^{1,2}, Jasmina Boban^{1,2}

¹ Oncology Institute of Vojvodina, Imaging Diagnostic Center, Sremska Kamenica, Serbia; ² Medical School, University of Novi Sad, Serbia

The role of imaging for patients treated with neoadjuvant therapy for breast cancer is not only to evaluate the therapeutic response in terms of tumour shrinkage, but also to predict the histological response to chemotherapy, which is correlated to survival. Surgery and histopathological analysis after neoadjuvant therapy allow for an objective assessment of the accuracy of imaging techniques in evaluating response.

Neoadjuvant therapies for breast cancer allow conservative surgery in patients with large tumours. The response to chemotherapy is an important prognostic factor that influences surgical management and the type of post-operative chemotherapy.

A complete tumour response to neoadjuvant chemotherapy increases the disease-free interval and patient survival. The parameter with the greatest predictive value is the absence of any gross residual tumour. An excellent therapeutic response is defined as complete absence of any gross tumour mass or the presence of a fibrotic mass containing only degenerated tumour cells.

The accuracy of physical examination is mediocre because palpation of a fibrotic and necrotic mass may mimic a residual tumour mass. In other cases, the apparent clinical regression is due to resolution of post-biopsy phenomena such as haemorrhage and oedema.

Several imaging modalities can be used to evaluate the tumour and the tumoral response. Physical examination combined with mammography and sonography is the method most utilized in routine practice. These methods essentially appreciate the evolution of the tumoral volume.

Conventional radiology using mammography and ultrasound is the method most used for the initial staging and the assessment of tumour response to neoadjuvant chemotherapies. The main objective is the comparative measurement of the tumoral volume. The accuracy of this measurement depends on the contrast between the tumour and the surrounding normal tissue. The accuracy of the measurement increases with the difference in densities or echogenicity, specially when the limits of the tumour are sharp. Radiological measurements are more difficult to appreciate when lesions are ill-defined or when the breast is dense.

MR mammography allows morphological analysis of tumours and kinetic study of the contrast enhancement reflecting the richness of the vascularization. It is the most reliable method for appreciating multifocality. Its role is essential in pre-therapeutic staging and in the assessment of chemotherapy efficacy.

Physical examination and conventional imaging techniques still have an important place in the evaluation of breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy. At this time, this morphologic evaluation is the only one recognized by the international criteria. The new functional and metabolic imaging modalities, particularly MRI and PET scan, can approach the nature of residual tumour, allow early detection of bad responders and depict multifocal tumours and metastases. The use of these techniques can change the planning of therapy.

Key words: breast cancer, neoadjuvant therapy, breast imaging

Преоперативна системска терапија карцинома дојке

Лазар Поповић^{1,2}

¹ Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија;

² Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Упркос чињеници да не постоје докази разлике у укупном преживљавању ако се хемиотерапија код раног карцинома дојке примени преоперативно или постоперативно, преоперативна (неoadјуватна, НАТ) хемиотерапија поседује неколико бенефита. Пре свега, она доводи до смањења тумора што доводи до већег процента поштедних операција дојке и смањења стопе аксиларних дисекција. Такође применом неoadјуватне терапије директно опажамо хемиосензитивност тумора, добијамо могућност биолошких истраживања тумора, те у болесница код које постигнемо патолошку комплетну ремисију (pCR) имамо директан и најбољи знак добре прогнозе. Спознајом подтипова карцинома дојке знамо да преоперативна терапија доводи до вишег процента pCR код агресивних подтипова (троструко негативног, TNBC и Хер2-позитивног карцинома) те се код ових подтипова чешће одлучујемо на примену НАТ. Код TNBC стандардна хемиотерапија комбинацијом антрациклинског и таксанског режима је најчешће у примени. Додатак карбоплатине довео је до више стопе pCR, али је бенефит углавном присутан код карцинома са BRCA мутацијом. Код Хер2-позитивног тумора двострука анти-Хер2 блокада трастузумабом и пертузумабом довела је до више стопе pCR. Код луминалних Б подтипова неoadјуватна хемиотерапија такође има значајну улогу. Иако су стопе pCR нешто ниже, пацијенткиње код којих је постигнута pCR имају бољу прогнозу. Код луминалног А подтипа хемиотерапија има мање значајну улогу и стопе pCR су до 5%. Код овог подтипа хормонска терапија са или без циљаних терапија се испитује у преоперативном лечењу.

Кључне речи: карцином дојке, хемиотерапија, неoadјуватно лечење

Preoperative systemic therapy in breast cancer

Lazar Popovic^{1,2}

¹ Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; ² Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Despite the fact that there is no evidence of a difference in overall survival if chemotherapy is applied preoperatively or postoperatively in early breast

cancer, preoperative (neoadjuvant, NAT) chemotherapy has several benefits. First of all, it leads to a reduction in tumor, which leads to a higher percentage of sparing breast surgeries and a reduction in the rate of axillary dissections. Also, with the application of NAT, we are directly observing the tumor chemosensitivity, we get the possibility of biological tumor research, and in the patient with whom we achieve pathological complete remission (pCR) we have the direct and best signal of good prognosis. By knowing subtypes of breast cancer we know that preoperative therapy leads to a higher percentage of pCR in aggressive subtypes (triple negative, TNBC, and her2-positive breast cancer), and in these subtypes more often we decide to apply NAT. In TNBC, standard chemotherapy with an anthracycline and taxane regimen is most commonly used. The addition of carboplatin led to a higher rate of pCR, but benefit is mainly present in BRCA mutated patients. In the Her2-positive tumor, a double anti-Her2 blockade with trastuzumab and pertuzumab led to a higher rate of pCR. In luminal B subtypes, neoadjuvant chemotherapy also plays a significant role. Although rates of pCR are slightly lower, the patients with pCR achieved a better prognosis. With luminal A subtype chemotherapy has a minor role and rates of pCR are up to 5%. In this subtype hormone therapy with or without targeted therapy is examined in preoperative treatment.

Key words: breast cancer, chemotherapy, neoadjuvant treatment

Хирургија после преоперативне системске терапије карцинома дојке

Иван Марковић^{1,2}, Нада Сантрач¹

¹ Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; ² Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија

Карцином дојке (КД) је комплексно обољење, а дефинитивни исход болести највише зависи од стадијума болести, биолошких карактеристика самог тумора и иницијалног лечења. Због тога, без обзира на иницијални стадијум болести, одлуку о лечењу мора донети мултидисциплинарни тим са искуством у лечењу карцинома дојке. У саставу мултидисциплинарног тима морају бити хирург, медикални онколог, радиодиагностичар, радиотерапеут, патолог и пластични-реконструктивни хирург са искуством у лечењу и дијагностици карцинома дојке. По потреби, у раду мултидисциплинарног тима могу учествовати и генетичар и психолог.

Индикације за примену неoadјувантне хемиотерапије (НАТ) су се током година проширивале. Иницијално, НАТ је примењивана само код болесница са локално узнапредовалим КД, са циљем постизања операбилности тумора (downstaging). Данас се НАТ препоручује и код болесница са операбилним КД, одређених молекуларних подтипова, са циљем смањења тумора (downsizing) и омогућавања поштедних операција уместо мастектомија. Трећи циљ НАТ је могућност правовремене процене хемиосензитивности тумора, односно брзе процене ефекта терапије, уз могућност модификације у случају неефикасности. Позитиван ефекат, поготово уколико је довео до комплетне патолошке ремисије и тумора у дојци и у пазушним лимфатичима, не само да указује на високу сензитивност тумора на примењено лечење, већ и на бољи дефинитивни исход лечења.

Кључне речи: карцином дојке, неoadјувантно лечење, поштедна хирургија

Surgery after neoadjuvant therapy for breast cancer

Ivan Markovic^{1,2}, Nada Santrac¹

¹ Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; ² Medical School, University of Belgrade, Serbia

Breast cancer (BC) is a complex disease, and its definitive outcome depends largely on the initial disease stage, the biological characteristics of the tumor itself and the initial treatment. Therefore, regardless of the initial disease stage, the decision on the treatment must be made by a multidisciplinary team with experience in the treatment of BC. The multidisciplinary team must have a surgeon, a medical oncologist, a radiologist, a radiotherapist, a pathologist, and a plastic-reconstructive surgeon with experience in the treatment and diagnosis of BC. If needed, a geneticist and a psychologist can be included, as well.

Indications for the neoadjuvant chemotherapy (NAT) approach have been expanding over the years. Initially, NAT was only used in patients with locally advanced BC, with the goal of achieving tumor operability (downstaging). Today, NAT is also recommended in patients with operable BC, certain molecular subtypes, with the aim of reducing the tumor size (downsizing) and enabling the breast conserving surgery instead of mastectomy. The third objective of NAT is the possibility of timely assessment of tumor hemiosensitivity, i.e. rapid assessment of the therapy effect, and potential timely modification

in case of its inefficiency. Good response to the applied NET, especially if it leads to complete pathological remission of both breast tumor and axillary lymph nodes (pCR), not only indicates a high sensitivity of the tumor to the applied treatment, but also a better definitive outcome for the patient.

Key words: breast cancer, neoadjuvant treatment, breast conserving surgery

Будућност хирургије аксиле код карцинома дојке

Вицко Ференц^{1,2}, Татјана Ивковић Капицл^{1,2}

¹ Универзитет у Новом Саду, Медицински Факултет; ² Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица

Увод: Последњих десетак година хирургија аксиле код рака дојке постепено постаје све конзервативнија. Од аксиларне дисекције (АД) код свих пацијената са раком дојке, до данашње примене биопсије лимфног чвора стражара (sentinel lymph node biopsy – СЛНБ), која је постала стандард процене захваћености аксиле код ноде негативних пацијената. СЛНБ је заменила АД код тих пацијената али и код оних са микрометастазама у лимфном чвору стражару (sentinel lymph node – СЛН). Постојеће препоруке сугеришу АД код СЛН позитивних пацијената. Међутим након објављивања резултата студије Z0011, дисекција аксиле се не препоручује код пацијената са до две метастазе у СЛН, без екстракапсуларне пропагације, код којих ће се спровести поштедна операције дојке са постоперативном зрчаном терапијом целе дојке и примају системску терапију. Надаље, постоји све више података о сигурности зрачне терапије аксиле, која даје сличне резултате као и АД код одређених подгрупа пацијената. Поред свега АД се све мање препоручује и након неoadјувантне хемиотерапије сем у случајевима екстензивног захватања исте.

ИЗАЗОВ 1!

СЛНБ НИЈЕ ПОТРЕБНА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА НЕГАТИВНИМ ЛИМФНИМ НОДУСИМА када се планира поштедна операција са зрачењем целе дојке!!

Рекли смо да је стандард хирургије аксиле одређивање СЛНБ код клинички и ултразвучно негативне аксиле. Сигурност СЛНБ су потврдиле многе велике рандомизирани студије.

Z0011 студија је показала да након праћења и до 10 година, нема значајне разлике у локорегионалној контроли између група са две позитивне СЛН, којима је урађена АД у односу на оне „без даљег третмана“.

Студија IBCSG 23-01 је то раније доказала за микрометастазе, тако да је данас и у Србији стандард да у случају СЛН са микрометастазом до 2 мм, аксила не дисецира.

AMAROS студија (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery) је укључивала cT1-2, N0 пацијенте са СЛНБ+, рандомизирана за АД или зрачну терапију. Након 6,1 године праћења није било разлике у смислу локо-регионалног рецидива између група, а значајно је мање било лимфедема руке у групи са зрачном терапијом.

OTOASOR (Optimal Treatment of the Axilla-Surgery or Radiotherapy) студија је потврдила резултате претходне.

На основу ових студија ASCO (American Society of Clinical Oncology) је донео смернице да пацијенти са раним карциномом дојке са до два позитивна СЛН не третирају аксиларном дисекцијом ако се ради поштедна операција са ирадијацијом целе дојке.

Закључак би био да пацијенти са клинички негативном или до два позитивна СЛН у аксили могли бити третирани са поштедном операцијом и зрачењем целе дојке. Како се одлична локорегионална контрола постиже чак и код пацијената са до две позитивне СЛН, код групе пацијената са клинички и УЗ-но негативном аксилом нема потребе за одређивањем СЛН.

За доказивање оваквог става две студије су у току SOUND трајал (Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-Sound) регрутује пацијенте са cN0 на основу уредног УЗ-ог или налаза ФНАЦ, а рандомизира у групе са СЛНБ или без аксиларног третмана и студија BOOG 2013-08 са cT1-2 N0 (клинички, УЗ-но или ФНАЦ), који се третирају поштедном операцијом и зрачном терапијом целе дојке, а деле на групу са СЛНБ или без.

ИЗАЗОВ 2!

СЛНБ НИЈЕ ПОТРЕБНА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА НЕГАТИВНИМ ЛИМФНИМ НОДУСИМА када се планира амутација дојке!!

Постојеће препоруке сугеришу СЛНБ код пацијената који ће се третирати мастектомијом и следственом АД у случају макрометастазе у СЛН, обзиром да се код тих пацијентата не примењује рутински радиотерапија.

Међутим, екстраполацијом резултата трајала, који су рандомизирали пацијенте са метастазом у 1-2 СЛН у групе са аксиларном дисекцијом и без даљег хируршког третмана, наставља се тренд изостављања дисекције аксиле и код ампутације дојке. Мада су ови трајали са релативно малим бројем пацијената код којих је рађена мастектомија али је локорегионална контрола заиста добра.

Ретроспективна студија из МД Андерсон болнице показује да нема разлике у локорегионалној контроли болести између група без третмана и који су имали дисекцију и зрачење (4,9% vs 3,1%) тј који су имали дисекцију без зрачења (4,9% vs 1,4%). И друге студије сугеришу да се дисекција аксиле са или без радиотерапије може изоставити без ризика за релапс у случајевима са ампутацијом дојке.

Објашњење можда лежи у томе да се данас откривају мањи тумори захваљујући скринингу, здравственој просвећености, у ранијим стадијумима, са мањим бројем захваћених лимфонодуса и мањим волуменом метастаза у њима али захваљујући и бољим лековима, таргет терапији, који у значајној мери редукују ризик од локорегионалног релапса.

Закључак: код пацијената са клинички негативном аксилом са индикацијом за мастектомију може се изоставити одређивање СЛНБ.

Идеално би било кад би истовремено уз хистолошку верификацију тумора (core биопсија) била урађена и СЛНБ. Са тим хистолошким налазима мултидисциплинарни тим би одредио терапију за сваког пацијента посебно. Негативни СЛН или са микрометастазом без даље терапије, макрометастаза захтева зрачење зида грудног коша, а дисекција би била само резервисана за оне са екстензивним захватањем аксиле.

BOOG 2013-07 трајал у току и испитује пацијенте са Т1-2 тумором, имају cNO и УЗ-но, а СЛНБ показује најмање једну микрометастазу до максимум три макрометастазе, код којих ће се радити мастектомија, а делити на групе са аксиларном дисекцијом или без.

POSNOС трајал процењује да ли је системска терапија сама инферорнија у односу на системску терапију заједно са аксиларном у смислу аксиларног релапса на 5-годишњем нивоу.

ИЗАЗОВ 3!

СЛНБ НИЈЕ ИНДИКОВАНА КОД cNO КОЈИ ПРИМАЈУ НЕОАДЈУВАНТНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ (НХТ)!

Студије су доказале сигурност СЛНБ након НХТ код cNO пацијената са сличним процентима идентификације СЛН и лажно негативних СЛН (FNR – False negative rate) као када се СЛНБ ради пре НХТ. Надаље, постоје докази да код cNO пацијената са метастазом у СЛН након НХТ, аксиларна дисекција може бити изостављена. Резултати студија NSABP В-18 и В-27 показују регионални релапс код cNO пацијената код којих је рађена поштедна операција и озрачивање целе дојке < 2,3%, а код мастектомије < 3,4%, без обзира на патохистолошки одговор. Обзиром на то код cNO пацијена-

та који се упућују на НХТ, СЛНБ се може изоставити, јер аксиларна дисекција не доноси никакав терапеутски бенефит.

ИЗАЗОВ 4!

СЛНБ ЈЕ ИНДИКОВАНА НАКОН НХТ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ПОЗИТИВНИМ ЛИМФНИМ НОДУСИМА У СЛУЧАЈУ DOWNSTAGINGA НА cNO

Препоруке су против СЛНБ код пацијената са позитивном аксилом чак и ако дође до cNO након НХТ. Разлог томе је висок проценат FNR од 10-30% што се сматра неприхватљивим. Образложење је било да хемиотерапија вероватно доводи до алтерације лимфне дренаже и тиме до FNR. Неколико студија је потврдило овакав став, SENTINA трајал, где је у групи са СЛНБ, праћено аксиларном дисекцијом, FNR био 14,2%. 31071 трајал показује сличне резултате FNR је 12,6%.

Упркос томе ASCO препоруке кажу са „просечним нивоом доказа“ (системски преглед одабраних студија), да бенефит СЛНБ након НХТ превазилази потенцијални морбидитет од дисекције аксиле.

Један од разлога је што постоје и студије које имају опречне резултате мада са мањим бројем пацијената, као што је Canavese et al., са 64 пацијената са cN+ пре НХТ. Након тога рађена СЛНБ и аксиларна дисекција са идентификацијом од 93,8%, СЛН је био негативан у 23 (38%) случајева, а само 2 су имала мета у другом лимфном чвору (FNR 8,7%).

Newman et al. студија са 54 случаја, N+ са ФНАЦ, НХТ потом СЛНБ и аксиларна дисекција. Процент идентификације СЛН је била 98%, док ниједан од 17(32%) случајева са негативном СЛН није имало резидуу у аксиле.

Galimberti et al. је слична студија али са 396 случајева са праћењем просечно 61 месеци. Случајеви су cNO или cN1/2 пре НХТ, а cNO након исте су третирано са СЛНБ али без дисекције у случају да је СЛН без метастазе. Релапс аксиле се јавио само у једном случају (0,7%) код иницијално cN1/2, који је постао cNO. 5-годишње преживљавање без знакова болести је било 81.1% код иницијално cNO, 73,4% код иницијално cN1/2 (p=0.33). Укупно 5-годишње преживљавање је било 93,35 код cNO и 86,3% код cN1/2 (p=0.12).

Све ове студије сугеришу да је СЛНБ прихватљива код cN1/2 који након НХТ постану cNO. Мора се и нагласити да не постоји јасна значајност високог FNR обзиром да су ране рандомизирани студије СЛНБ показале да је FNR око 10% у групама са аксиларном дисекцијом, али и да је релапс аксиле у групи са само СЛНБ износио само око 1%.

St Gallen консензус конференција 2015. године, 90% панела је сматрало да је СЛНБ прихватљива код ноде позитивних пацијената, који након НХТ постану cNO.

ALLIANCE трајал који је у току рандомизира cT1-3, N1 случајеве са позитивним СЛН након НХТ на групе са дисекцијом аксиле и радиотерапијом аксиле и на само радиотерапију аксиле. Прате се локорегионални релапс, укупно преживљавање и лимфедем руке.

На крају треба нагласити да је ризик од локалног релапса за пацијенте са 1-3 позитивна чвора аксиле између 9-15%, док је за оне од 4-9 и >9 чворова 25-50%. Ови последњи где је екстензивно захваћена аксила, треба да добију аксиларну дисекцију у случају резидуалне болести након НХТ.

**ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРАЋЕЊЕ БОЛЕСНИЦА СА
РАНИМ КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ: ВОДИЧИ И
СВАКОДНЕВНА КЛИНИЧКА ПРАКСА
FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH EARLY BREAST
CARCINOMA: INTERNATIONAL GUIDELINES AND
EVERYDAY PRACTICE**

Препоруке за праћење болесница са карциномом дојке након иницијалног лечења: интернационални водичи и свакодневна клиничка пракса Зорица Томашевић.....	73
Follow-up recommendations for patients treated for early breast cancer: guidelines and every day clinical practice Zorica Tomasevic.....	79

Препоруке за праћење болесница са карциномом дојке након иницијалног лечења: интернационални водичи и свакодневна клиничка пракса

Зорица Томашевић¹

¹ Институт за Онкологију и Радиологију Србије

Широм света постоји пораст инциденце карцинома дојке, али је срећом и преживљавање знатно побољшано што повећава преваленцу (у Србији – 25.000 болесница). Већина болесница наставља да се контролише у терцијерној установи најмање једном годишње, дуги низ година, без обзира на реалан ризик од релапса.

Сходно различитим наслеђеним ставовима, за контролне прегледе често се траже и достављају радиографски и лабораторијски налази укључујући и туморске маркере, који за асимптоматске болеснице нису потребни, али се лекари осећају сигурније када добију уредне налазе. Тај став се преноси и на болеснице.

Како то није случај само у Србији већ и у неким другим земљама, одавно је процењено да су такви ставови некорисни и веома скупи. Чак и у много богатијим земљама од Србије стално се преиспитују и модификују препоруке за контролне прегледе у циљу рационализације потрошње средстава здравствених фондова.

Додатни прегледи не само да су скупи за здравствени систем, него често узнемирују бар неке болеснице. Такође, онколози су „оптерећени“ бројем болесница које годинама па и деценијама долазе на прегледе и поред минималног ризика за релапс болести. Таква пракса смањује време за прегледе симптоматских болесница, као и болесница које су у току активног третмана којима мора бити посвећена посебна пажња, пре свега ради евалуације подношљивости терапије али и провере комплијансе што је посебно важно за дуготрајну хормонску терапију. Чекање на преглед асимпто-

матских болесница, истовремено са болесницама које имају симптоматску метастатску болест, разумљиво узнемирује бар неке болеснице.

Као и у много богатијим земљама од Србије, болеснице са минималним ризиком за релапс болести након одређеног временског интервала, обично након 5 година, могле би да наставе контроле код лекара примарне заштите, наравно након специфичне едукације заинтересованих лекара.

Зато је циљ овог текста пре свега да се из интернационалних водича предложе начин, обим и дужина праћења болесница са раним карциномом дојке, али и да предложи активно укључивање мотивисаних лекара из примарне заштите у праћење болесница са ниским ризиком од релапса болести.

Већина најважнијих интернационалних водича, препоручује да се лекари примарне заштите укључе у праћење наравно након додатне едукације.

Што се обима дијагностике тиче, сви водичи јединствени су у ставу да код асимптоматских болесница не треба активно „тражити“ релапс различитим дијагностичким тестовима јер нема доказа да ранија дијагноза удаљених метастаза и ранији почетак системске терапије, пре појаве симптома болести, има утицаја на преживљавање.

С друге стране, рано откривање локалног рецидива или операбилног раног карцинома у супротној дојци, има утицаја на преживљавање. Након лечења локалног рецидива, петогодишње преживљавање је просечно 80% у односу на 25% код болесница са удаљеним релапсом. У случају контралатералног карцинома, прогноза и преживљавање зависи од стадијума, биологије тумора и спроведеног лечења.

Докази за овакве ставове потичу из велике Cochrane мета анализе.

Сходно томе, осим детаљног физикалног прегледа и годишње мамографије, остале прегледе треба усмерити према евентуалним симптомима које болесница наводи.

С обзиром на лимитираност дужине текста укратко се презентују најновије ASCO препоруке, које су дате не само за онкологе који се баве карциномом дојке, него и за болеснице као али и лекаре примарне заштите.

Најпре су **описани знаци и симптоми рецидива/релапса** које истовремено могу да користе лекари примарне заштите и саме болеснице:

- Тумефакција/израслина у пазушној јами или на грудном кошу
- Раш или друге промене на кожи дојке или грудног коша
- Промене у изгледу, конфигурацији и величини дојке, појава отока на дојци или у пазуху

- Бол који је константан или се погоршава и не пролази на аналгетике
- Коштани бол или прелом кости може бити знак метастатске болести
- Епилептични напади или дуготрајне главобоље које не пролазе на аналгетике, могу бити знак настанка метастаза у мозгу.
- Хронични кашаљ или тешкоће са дисањем могу бити последица метастаза у плућима.
- Бол у трбуху или жућкаста пребојеност коже могу бити удружени са постојањем метастаза у јетри.
- Промене вида (ово се не односи на диоптријске промене): дупле слике, поремећај у видном пољу
- Малаксалост, изражени умор
- Ослабљен апетит и/или ненамеран губитак телесне тежине

Провера постојања рецидива/новог тумора у дојкама

Након завршеног лечења болеснице се могу контролисати у терцијерној установи одређено време (обично до 5 година), а затим могу бити упућене код лекара примарне заштите (за сада не у Србији). У током праћења индиковано је:

- **Подаци о болести као и физикални преглед.** У току прегледа обавезно узети податке који се односе на **постојање** било каквих тегоба и подношљивост терапије ако је у току. Детаљан физикални преглед дојки и регионалних лимфатика је саставни део прегледа. Контролни прегледи планирају се на 3-6 месеци прве 3 године од дијагнозе, на 6-12 месеци наредне две године, а затим једном годишње.
- **Мамографија.** Прва мамографија је индикована годину дана од иницијалне мамографије. Ако је спроведена пост-оперативна зрачна терапија остатка дојке, мамографија треба да се уради 6 месеци након завршене РТ, не раније, а затим на годину дана.
- **Самопреглед дојки** треба објаснити свим болесницама. Самопреглед треба обављати једном месечно, уз напомену да ово није замена за мамографију.
- **Генетско саветовање.** Ако је доступно, индиковано је за болеснице са позитивном породичном анамнезом за карцином дојке и/или јајника.
- **Хормонска терапија.** Провера комплијансе је обавезна на сваком контролном прегледу, болеснице морају бити информисане о потенцијној штети уколико не узимају терапију на прописан начин. Болеснице које узимају хормонску терапију, поготово тамоксифен треба да имају редовне гинеколошке прегледе и праћење ендометријума. Болеснице ко-

је примају или су примале инхибиторе ароматазе треба да знају за повишен ризик од остеопеније/остеопорозе. Код тих болесница је индикуван преглед густине костију на почетку примене терапије, а касније према иницијалном налазу/симптомима.

Тестови/прегледи који доказано немају никакав значај за прегледе асимптоматских болесница

Доле наведени тестови/прегледи немају никакав значај у праћењу асимптоматских болесница:

- Хематолошки и биохемијски налази
- РТГ плућа
- РТГ коштаног система, сцинтиграфија
- УЗ абдомена
- ЦТ преглед
- Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography (ФДГ-ПЕТ)
- Магнетна резонанца дојки (МРИ), сем код болесница са високим ризиком за карцином дојке (младе, позитивна породична анамнеза)
- Туморски маркери: СА 15-3, СА 27.29, СЕА.

Слични су ставови и ЕСМО удружења.

Према ЕСМО водичима циљеви контролних прегледа су:

- Детектовање локалног рецидива или контралатералног карцинома.
- Евалуација и евентуално лечење терапијом узрокованих компликација/последика (менопаузални симптоми, остеопороза и секундарни карциноми).
- Мотивисање болесница за наставак редовне адјувантне хормонске терапије.
- Психолошка подршка да би се болеснице што пре вратиле нормалном животу.

Учесталост контрола, методи и тестови прегледа:

- Регуларни прегледи на 3–4 месеца у току прве 2 године, затим на 6 месеци од треће до пете године а затим годишње [V, A].
- Након поштедне операције, годишње мамографије и/или контралатерална мамографија са УЗ прегледом дојки [II, A].
- Код асимптоматских болесница не постоји ни један доказ да било који други прегледи/тестови доприносе преживљавању.

- УЗ дојки може бити индикован код болесница које су имале лобуларни карцином дојке [III, Б].
- Рутински преглед крви може се размотрити код болесница које примају у адјувантном лечењу инхибиторе ароматазе због њиховог утицаја на метаболозам липида. [V, А].
- Болеснице које примају адјувантни тамоксифен, треба да имају годишње гинеколошке прегледе, уз евентуално гинеколошки УЗ преглед [V, Б].
- Регуларно праћење густине костију за болеснице на адјувантној терапији инхибиторима ароматазе [I, А].
- Болесницама треба саветовати редовну физичку активност [II, Б].
- Саветовање са нутриционистом је такође индиковао за гојазне болеснице [III, Б].
- Примена супституционе хормонске терапије може имати штетне последице што болеснице треба да знају, и супституциону терапију треба обесхрабривати [I, А].

У једној значајној опширној публикацији из 2014. године, која се бавила овом проблематиком, дато је образложење за интезитет контролних прегледа, тестове које треба и које не треба радити у току праћења болесница са раним карциномом дојке. У истој публикацији сумирани су и предлози из различитих водича и дати на Табели 1.

Укратко недостаци у праћењу болесница у Србији су истовремене контроле код више лекара (хирург, медикални онколог, радиотерапеут), и често спровођење непотребне рутинске имицинг дијагностике али и лабораторијских тестова укључујући и непотребне туморске маркере (све углавном иде на терет здравственог осигурања). Ова динамика и обим контрола често се настављају и када је активно лечење завршено.

С друге стране болеснице код којих је активно онколошко лечење у току, неретко се контролишу у дужим интервалима од предвиђених, јер постоји несразмера у броју лекара и свих болесница на контролама.

Стога је јасно је да постоји потреба за рационалнијим интезитетом али и обимом дијагностичких тестова.

Зато ће сходно светским водичима бити предложено да се наши Национални водичи за лечење карцинома дојке допуне смерницама за интезитет и обим праћења.

Истовремено, биће предложена иницијатива анкетаирања лекара из примарне заштите о заинтересованости за додатном едукацијом у вези са праћењем болесница лечених од карцинома дојке.

ТАБЕЛА 1. Сумирани предлози различитих удружења за праћење болесница са карциномом дојке.

Удружење	Анамнеза и физикални преглед	Мамографија	Самопреглед дојки	Интезивно праћење	Одређивање густине костију	Гинеколошки прегледи
¹ ESMO 2011	Није прецизирано	На 12 месеци	Није прецизирано	Није препоручен	Није прецизирано	Није прецизирано
² ASCO Update 2013	На 3-6 месеци током прве 3 године, сваких, 6-12 месеци током наредне 2 године затим годишње	На 12 месеци	Месечно	Није препоручен	Није прецизирано	Све жене
³ NCCN Version 3.2013	Сваких 12 месеци	Није прецизирано	Није прецизирано	Није препоручен	Жене које примају ароматаза инхибиторе, као и жене са превременом менопаузим након спроведеног лечења	Жене које примају ароматаза инхибиторе, као и жене са превременом менопаузим након спроведеног лечења
⁴ AIOМ 2013	На 3-6 месеци током 5 година, затим годишње	Није прецизирано	Није прецизирано	Није препоручен	Ако је клинички индиковано	Жене на тамоксифену ако је клинички индиковано

¹ European Society of Medical Oncology

² American Society of Clinical Oncology

³ National Cancer Center network

⁴ Associazione Italiana di Oncologia Medica

Follow-up recommendations for patients treated for early breast cancer: guidelines and every day clinical practice

Zorica Tomasevic¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Worldwide, incidence of breast cancer and survival have increased in recent years that is accompanied by consequently increased prevalence.

The prevalence of patients treated for breast cancer in Serbia is supposed to be approximately 25.000 patients. Majority of those patients continue with regular, yearly follow up in Cancer Centers/hospitals, irrespective of risk for relapse.

According to different local practice, patients are differently controlled, with various, often unnecessary imaging and laboratory tests in the absence of any symptoms. Those tests are costly and often disturbing for patients.

Therefore, the need to review follow up strategies become more prominent, as in other much richer countries.

Also, because of work burden, oncologists are overbooked with follow up appointment for patients with very low risk for relapse, without any signs or symptoms suggestive for metastatic disease.

Patients without relapse come and wait to appointment to the Cancer Center, together with patients with metastatic disease that obviously might be very disturbing at least for some patients.

According to practice in other countries, at least some patients with low relapse risk can be referred for further follow up to primary care physicians, but of course after additional physician education.

Therefore, the purpose of this paper is focused to rational definition of follow up visits intensity, optimal imaging and laboratory tests according to international guidelines. Intensive follow up costs 2.2-3.6 times more than guidelines-compliant follow up.

Also, as in other countries, active inclusion of primary care physicians into the follow up of patients with low risk of breast cancer relapse is suggested.

The evidence for benefits of follow-up in different settings for women who have had treatment for early breast cancer have been explored in several studies.

Early detection of local recurrence and early detection of new cancers can improve survival. Patients with local relapse have 5 years relative survival of 80% vs. 25% of patients with distant metastases. Majority of all relapses occurred during first 5 years after diagnosis.

However, ASCO, NICE, BASO and ESMO guidelines are unanimous in advising against routine search for distant metastases in asymptomatic patients.

There is no advantage in early diagnosis of distant metastases since there is no evidence that early treatment is more effective.

Evidence for this mainly comes from a Cochrane review in which the use of intensive surveillance using bone scans and blood tests for tumor markers in order to search for distant metastases was evaluate. However in all symptomatic patients, imaging is indicated according to dominant symptom.

In the following text newest ASCO guidelines for follow up will be presented, with minimal adjustments.

First, potential signs of relapse are presented.

This list can be useful for primary care physicians and patients themselves.

- A lump under the arm or along the chest wall
- Rash or skin changes on the breast or chest wall
- Changes in the shape or size of the breast or swelling in the breast or arm
- Pain that is constant, worsening, and not relieved by over-the-counter medication
- Bone pain or fractures, a possible sign of bone metastases
- Seizures or long-lasting headaches that don't improve with over-the-counter pain medication, such as Tylenol or aspirin. These are possible signs of brain metastases
- Chronic coughing or trouble breathing, possible symptoms of lung metastases
- Abdominal pain or yellow skin and eyes from a condition called jaundice, which may be associated with liver metastases
- Changes in vision, excluding changes in near or distance vision
- Changes in energy levels, such as feeling ill or extremely tired
- Having a poor appetite and/or weight loss

Evaluation for recurrence within breast

After breast cancer treatment, patients can continue to visit oncologist for some time and then transfer to primary care doctor. Screening for a recurrence is based on patient age, specific diagnosis, and the treatments received. In general, the following screening tests and schedule are recommended:

- **Medical history and physical examination.** Visit to doctor every 3 to 6 months for the first 3 years after the first treatment, every 6 to 12 months for the next 2 years, and then once each year thereafter.

- **Mammography.** Mammography should be scheduled 1 year after the first mammogram that led to your diagnosis. However, if radiation therapy was performed, mammography is recommended 6 months after last treatment. After this first post-treatment mammogram, mammography is recommended at least every year, either on one or both breasts depending on the type of surgery performed.
- **Breast self-examination.** Patients should perform breast self-examination every month. This procedure is not a substitute for a mammogram.
- **Genetic counseling.** Another important part of follow-up care is important for patients with positive familiar history of cancer
- **Hormonal therapy.** Compliance with hormonal treatment should always be checked.

Test proved to be insignificant for routine follow up in asymptomatic patients

The tests listed below have not been shown to be helpful to monitor for a breast cancer recurrence. However, doctors may use these tests to learn more about the causes of complex symptoms and side effects after treatment.

- Complete blood count (CBC) test and liver and kidney function tests
- Chest x-ray
- Bone scan
- Liver ultrasound
- Computed tomography (CT) scan
- Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography (FDG-PET) scan
- Breast magnetic resonance imaging (MRI) test, unless you have a high risk of breast cancer
- Breast cancer tumor markers, such as CA 15-3, CA 27.29, and carcinoembryonic antigen (CEA).

According to ESMO guidelines the aims of follow-up are:

- To detect early local recurrences or contralateral breast cancer.
- To evaluate and treat therapy-related complications (such as menopausal symptoms, osteoporosis and second cancers).
- To motivate patients continuing adjuvant hormone therapy.
- To provide psychological support and information in order to enable a return to normal life after breast cancer.

Suggested timing, methods and tests for follow up are:

- Regular visits every 3–4 months in the first 2 years, every 6 months from years 3–5 and annually thereafter are recommended [V, A].

TABLE 1. Summary of current guidelines on breast cancer follow-up

Scientific society	History and physical examination	Mammography	Breast self-examination	Intensive follow-up	Bone mineral density	Gynecologic assessment
¹ ESMO 2011	Not specified	Every 12 months	Not specified	Not recommended	Not specified	Not specified
² ASCO Update 2013	Every 3–6 months for the first 3 years, every 6–12 months for the next 2 years, then annually	Every 12 months		Not recommended	Not specified	
³ NCCN Version 3.2013	Every 12 months		Not specified	Not recommended		Women on aromatase inhibitor or who experience ovarian failure secondary to treatment
⁴ AIDM 2013	Every 3–6 months for 5 years, then annually	Not specified	Not specified	Not recommended		Women on tamoxifen: if clinically indicated

¹ European Society of Medical Oncology

² American Society of Clinical Oncology

³ National Cancer Center network

⁴ Associazione Italiana di Oncologia Medica

- Annual ipsilateral (after BCT) and/or contralateral mammography with ultrasound is recommended [II, A].
- **In asymptomatic patients, there are no data to indicate that other laboratory or imaging tests produce a survival benefit but available data come from old studies and new trials are needed.**
- Ultrasound can be considered in the follow-up of lobular invasive carcinomas [III, B].
- Routine blood tests are usually indicated to follow-up patients on ET due to the potential side-effects of these drugs, namely in the lipid profile [V, A].
- For patients on tamoxifen, an annual gynaecological examination, possibly with a gynaecological ultrasound, by an experienced gynaecologist is recommended [V, B].
- Regular bone density evaluation is recommended for patients on AIs [I, A].
- Regular exercise should be recommended to all suitable patients after treatment of breast cancer [II, B].
- Nutritional counseling should be recommended as part of the survivor care for all obese patients [III, B].
- The use of hormone replacement therapy increases the risk of recurrence and should be discouraged [I, A].

In publication from 2014th, very detailed explanation is given for suggested intensity and test for follow up of patients with early breast cancer. Summary of different guidelines recommendations are given on Table 1.

НОВИНЕ У МЕДИКАЛНОЈ ОНКОЛОГИЈИ NOVELTIES IN MEDICAL ONCOLOGY

Биосимилари у онкологији: базирано на ESMO position paper Зорица Томашевић.....	87
Biosimilars in oncology: based on ESMO position paper Zorica Tomasevic.....	90
Нежељена дејства пембролизумаба – искуства са Института за онкологију и радиологију Србије (ИОРС) Јелена Димитријевић, Снежана Бошњак, Снежана Шушњар, Нада Бабовић, Сузана Матковић, Кристина Јушкић, Добрица Нерић	91
Adverse events of pembrolizumab–exeprience from Institute for oncology and radiology of Serbia (IORS) Jelena Dimitrijevic, Snezana Bosnjak, Snezana Susnjar, Nada Babovic, Suzana Matkovic, Kristina Juskic, Dobrica Neric	92
Исход болести у пацијената са ХЕР2-позитивним метастатским карциномом дојке лечених применом комбинације трастузумаба и таксана у Србији: реални подаци из праксе (академска студија Удружења медицалних онколога Србије) Шушњар С, Поповић Л, Гавриловић Д, Цветановић А, Станић Н, Ћитић Ј, Коларов-Бјелобрк И, Поповић М, Недовић Н, Стојановић А, Матовина-Брко Г, Шеровић К, Милосављевић Н, Муртезани З.	94
Disease outcome in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab and taxanes in Serbia: UMOS real world data study Susnjar S, Popovic L, Dusica Gavrilovic, Cvetanovic A, Stanic N, Citic J, Kolarov-Bjelobrk I, Popovic M, Nedovic N, Stojanovic A, Matovina-Brko G, Serovic K, Milosavljevic N, Murtezani Z.	96
Терапијски обрасци и исходи лечења пацијената са локално узнапредовалим/ метастатским уротелијалним карциномом: ретроспективна опсервациона студија клиничке праксе у Србији Н. Бабовић, З. Џамић, Л. Поповић, В. Стојановић, С. Матковић, Б. Милојевић, Т. Пекмезовић, М. Марковић.....	97
Treatment patterns and outcomes of locally advanced/metastatic urothelial cancer patients: retrospective observational study of clinical practice in Serbia N. Babovic, Z. Dzamic, L. Popovic, V. Stojanovic, S. Matkovic, B. Milojevic, T. Pekmezovic, M. Markovic	98

Биосимилари у онкологији: базирано на ESMO position paper

Зорица Томашевић¹

¹ Институт за Онкологију и Радиологију Србије

Биолошки продукти и биосимилари су хетерогени, комплексни, велики молекули, који имају сличну структуру и дејство као оригинатори (али не идентичну), за разлику од малих молекула и њихове генерике за које је доказано да су биоеквивалентни или идентични. Испитивања биосимилар лекова фокусирана су зато на доказивање високе сличности са оригинаторима у погледу ефикасности и сигурности. Развој биосимилара фокусиран је на аналитичку карактеризацију а клиничке и пре-клиничке студије спроводе се као конфирматорне. Аналитичка карактеризација је основ за детерминисање биосимилара, а затим се спроводе рандомизоване студије које подразумевају примену оригинатора у грани са стандардном терапијом у поређењу са биосимиларима. Да би се применила екстраполација неопходно је да постоји довољно научних података који оправдавају овакву примену за сваку индикацију понаособ. Стратегија развоја биосимилара поред осталог, подразумева и опсежне аналитичке методе, као и сарадњу са регулаторним телима још од самог почетка синтетисања и испитивања.

Номенклатура и стандардни

Како постоји јасна хетерогеност биолошких продуката, неопходно је да се називи тих продуката јасно разликују, што ће омогућити прецизно прописивање, диспензију као и постмаркентишко праћење.

Фармаковигиланса и промене након одобравања

Фармаковигиланса биосимилара треба обавезно да буде фокусирана на дуготрајно праћење сигурности и ефикасности, како у погледу њихове имуногености тако и у погледу комплетног процеса производње.

Промене након одобравања биосимилара могу захтевати реакцију од стране регулаторних тела. Овај део мора бити додатно допуњен и детаљно прецизиран за сваку евентуалну промену у вези са биосимиларом, у односу на иницијалне податке пре одобрења.

Биосимилари полако улазе у свакодневну клиничку праксу у онкологији широм света, јер омогућавају ниже цене лечења. Ипак, и даље постоје неке дилеме које ће укратко бити изнете из ESMO position (става) чланка који је публикован јануара 2017 године.

Како се ради о комплексним молекулима врло деликатног механизма дејства, њихово увођење у свакодневну клиничку праксу прати се са посебном пажњом јер се по правилу ради о лековима доказане високе ефикасности у различитим малигнитетима.

Ово се посебно односи на примену биосимилар моноклонских антитела у онкологији, иако се биосимилари примењују у различитим областима медицине.

Биосимиларе треба разликовати од генерике.

За разлику од малих молекула чија генерика је идентична јер се ради о хемијској синтези, код биосимилар моноклонских антитела већ се подразумева да постоји разлика у односу на оригинатор. Генерички лекови након доказане биоеквивалентности, уводе се у свакодневну клиничку праксу без потребе за конфирматорним клиничким студијама. Приликом прописивања, лек се може означити према INN-у (тј. non proprietary name; нпр иматиниб уместо заштићеног имена).

Биосимилар лекови укључују хормоне, мале протеине, вакцине, фузионе протеине, и моноклонска антитела, који су посебно комплексни.

Биосимилари се продукују од живих организама и јасно је да је идентичност са оригинатором готово немогућа. Сличност (најбоља могућа) са оригинатором, мора бити доказана између осталог и кроз прекилиничке и клиничке студије, да би се проценио ниво сличности, сигурност примене и ефикасност.

Биосимилари, сходно свим прописима (ФДА, ЕМА) морају имати јасну ознаку, односно назив који ће из издвајати у односу на оригинатор (нпр не трастузумаб него заштићено, брендирано име биосимилара). Ово је неопходно да би се пре свега пратила сигурност примене биосимилара. Исто тако, сви релевантни подаци морају бити садржани у сажетку карактеристика лека (SmPC).

Јасно морају бити наведени и подаци о екстраполацији (испитан у једној индикацији у којој је доказана ефикасност, а примењен у другој у којој је

доказана ефикасност оригинатора; пример трастузумаб у карциному желуца, а биосимилар испитан у карциному дојке), замени (interchangeability), замена током текуће терапије (switch) као и аутоматској супституцији (automatic substitution), имуногености и обезбеђивању лаког праћења свих релевантних последица примене биосимилара (tracebility). Било који од наведених облика замене оригинатора биосимиларом у току већ започетог лечења, теоретски може резултовати различитим исходима лечења, и различитим имунолошким реакцијама (потенцијално другачија имуногеност) мада је таква могућност врло мала.

У ЕУ је тај аспект примене биосимилара решен тако што је свака земља чланица саветована да донесе своје прописе и мере предострожности. Девет од 28 земаља забрањује аутоматску замену самостално од стране фармацеута, без договора и обавештења ординирајућег лекара. Шест од 28 земаља чланица ограничава супституцију да би се обезбедила сигурност примене и спречила појава непредвиђених имунолошких реакција. Ипак, Европска Агенција за лекове (ЕМА) није издала званично саопштење с тим у вези, али у ESMO position чланку стриктно се наводи да се избегава аутоматска супституција биосимиларима.

С обзиром на значај и комплексност моноклонских антитела, едукација лекара је неопходна али исто тако и информисаност болесника, а од лекара се очекује да примене оно што је за болеснике најбоље.

Након одобравања примене одређеног биосимилара, неопходно је дуготрајно и детаљно праћење ефикасности и нежељених дејстава, од којих нека могу настати тек након дуже примене или могу постати уочљива након примене на већем броју болесника. Зато лекари који прописују лек, исти морају да бирају на основу најрелевантнијих података и о свим евентуалним променама обавесте и болесника.

Финансијски ефекат примене биосимилара може бити веома значајан и очекује се да ће у Европи цена примене бити од 20-40% нижа. Ипак, цена лека не би требало да постане једини критеријум примене биосимилара.

С већим увођењем биосимилара у свим областима медицине (300 у току увођења у Азији, 50 у у САД и ЕУ, укључујући и моноклонска антитела) више информација ће бити доступно. У Аустралији, Јужној Кореји, Јапану, Кини и Индији, већ постоји стриктна регулатива и водичи за примену. Оно у чему су сви сагласни, поред већ наведеног је да лекове из категорије некомпаративних биолошких препарата (non comparative biologics) као и такозване biotimics (лично на оригинатор али недовољно да би били био-

симилар) као и копије оригинатора, не треба ни регистровани а самим тим ни примењивати.

Слично осталим Удружењима медициналих онколога из региона (Хрватска, Словенија) и УМОС (Удружење Медикалних Онколога Србије) ће издати писани став о примени биосимилар моноклонских антитела у онкологији, који ће бити дистрибуиран током 54. Канцеролошке Недеље.

Biosimilars in oncology: based on ESMO position paper

Zorica Tomasevic¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Principles of biosimilars regulation and other considerations

Biological products and biosimilars are complex, large molecule and heterogeneous drugs, unlike small molecule drugs and their generics which are demonstrated to be bioequivalent or identical. The goal of biosimilar evaluation is to determine whether a biosimilar is highly similar to the reference biological product, with no clinically meaningful differences in terms of safety and effectiveness. Biosimilars development involves a paradigm shift from that of the reference product (or originator) – it focuses primarily on analytical characterization while clinical and non-clinical studies are confirmatory. Analytical characterization is the foundation for establishing biosimilarity, where there would be a head-to-head comparison with the reference biological product. Subsequent pre-clinical and clinical studies would be performed to confirm biosimilarity by demonstrating no clinically meaningful differences between the reference product and the biosimilar. Extrapolation to other indications requires „sufficient scientific justification“ that demonstrate biosimilarity for each indication. Strategic biosimilars development involves front-loading of CMC development activities at the start of the process, comprehensive and robust analytical methods, and early and continued interaction with regulatory authorities.

Nomenclature and Standards

Due to the heterogeneity in biological products, distinctive naming of each product is necessary to ensure precision in prescription, dispensation and post-licensing traceability.

Pharmacovigilance and Post-approval changes

Pharmacovigilance of biosimilars should focus on long-term monitoring of their safety and efficacy, in view of immunogenicity concerns related to their heterogeneity and manufacturing process changes throughout the product lifecycle.

Post-approval changes may or may not require regulatory action, depend on the impact and risk level of each change. The conditions requiring regulatory action need to be further clarified and defined.

Нежељена дејства пембролизумаба – искуства са Института за онкологију и радиологију Србије (ИОРС)

Јелена Димитријевић¹, Снежана Бошњак¹, Снежана Шушњар¹, Нада Бабовић¹, Сузана Матковић¹, Кристина Јушкић¹, Добрица Нерић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије

„Check points“ су кључне регулаторне тачке (рецептори и њихови лиганди) у инхибиторним сигналним путевима који имају улогу у одржавању ауто-толеранције, регулацији дужине трајања и јачине физиолошког имуног одговора и спречавању прекомерене активације имуног система. Блокирајући ове кључне тачке, имунотерапија стимулише антитуморско дејство имуног система, („check point“ инхибиција). Пембролизумаб је хуманизовано моноклонално антитело IgG4 капа изотипа које блокира ПД-1 рецептор („programmed cell death protein 1“ receptor), који је појачано експримиран на лимфоцитима у туморској микросредини и на тај начин стимулише функцију ефекторских Т лимфоцита и њихово антитуморско дејство.

Нежељна дејства имунотерапије могу бити системска нежељена дејства, инфузионе реакције, а посебну групу нежељених дејстава чине имунолошки посредована оштећења органа (immune-related adverse events – irAEs). Из групе irAEs, најчешћа нежељена дејства јесу дерматолошка, гастроинтестинална, хепатотоксичност и ендокринопатије, али могу бити захваћени и други органи и системи органа. Благовремено препознавање и отпочињање лечења ове групе нежељених дејстава је од великог значаја и постоје дефинисани терапијски алгоритми који се базирају на примени кортикостероида, антагониста TNF алфа, микофенолат мофетила и дру-

гих лекова са имуноспуресивним дејством, а у зависности од тежине нежељеног дејства, препоручује се и привремена или трајна обустава лечења имунотерапијом.

У Србији, пембролизумаб је на позитивној листи Републичког фонда за здравствено осигурање од децембра 2016. године за лечење узнапредовалог (нересектабилног или метастатског) меланома који нема доказану BRAF мутацију. На ИОРС је до сада применом пембролизумаба лечено 16 пацијената. irAEs високог градуса (3 и више) су била забележена код 2 пацијента. Оба пацијента, старости 57 и 73 године, су била мушког пола са болешћу у метастатској фази. Од нежељених дејстава имунотерапије код једног пацијента је био регистрован мукозитис градуса 4, док је код другог пацијента био забележен пнеумонитис градуса 3 уз кожную токсичност градуса 3. Пацијенти су били лечени према алгоритмима које прописују водичи и у складу са доступностима и ограничењима која постоје у Србији за примену одређених препоручених лекова уз интензивну терапију симптома.

Увођењем имунотерапије у свакодневну клиничку праксу направљен је даљи помак у терапији малигнух тумора и сваким даном све се више лекова из ове групе профилише у терапији различитих врста малигнитета. Суочавамо се и са појавом нових специфичних нежељених дејстава ове врсте терапије који ће захтевати мултидисциплинарне тимове који ће бити обучени да ова нежељена дејства благовремено препознају, процене и лече.

Кључне речи: имунотерапија, нежељена дејства, „Check points“ инхибитори

Adverse events of pembrolizumab–experience from Institute for oncology and radiology of Serbia (IORS)

Jelena Dimitrijevic¹, Snezana Bosnjak¹, Snezana Susnjar¹, Nada Babovic¹, Suzana Matkovic¹, Kristina Juskic¹, Dobrica Neric¹

¹ Institute for oncology and radiology of Serbia

Check points are significant regulatory receptors and their ligands in inhibitory signal pathways that maintain immune autotolerance, regulate duration and intensity of physiological immune response and inhibit immune system over activity. Using a mechanism of check points inhibition, immunotherapy

stimulates antitumor activity of immune system. Pembrolizumab is a humanized monoclonal immunoglobulin (Ig) G4 antibody directed against human cell surface receptor PD-1 (programmed death-1 or programmed cell death-1) that is highly expressed on the lymphocyte surface in the tumor microenvironment, with potential immune checkpoint inhibition, effector T cell activation and antineoplastic activity.

Immunotherapy adverse events may be systemic, infusion-related and there is unique set of toxicities termed immune-related adverse events (irAEs) that have an autoimmune etiology. The most common irAEs reported are dermatologic toxicity, diarrhea/colitis, hepatotoxicity, and endocrinopathies, although other sites can also be affected. Clinical algorithms describing the management of common irAEs have been published and prompt recognition and initiation of appropriate management, usually, in the form of immunosuppression (corticosteroids, anti TNF α drugs, mycophenolate mofetil) is mandatory. Regarding a severity of AEs, temporary or permanent discontinuation of immunotherapy is also a valid option according to the guidelines.

In Serbia, pembrolizumab has been available and fully reimbursed by National Health Insurance Fund since December 2016 for the treatment of the BRAF mutation negative locally advanced or metastatic melanoma. Sixteen patients have been treated with pembrolizumab at the IORS, so far. High grade (grade 3 and higher) irAEs were reported in 2 patients. Both patients were male, 57 and 73 years old with metastatic melanoma. The first patient has developed mucositis grade 4, while second patient has developed grade 3 pneumonitis and dermatologic toxicity. Patients were treated according to guidelines and according to barriers in availability and accessibility of certain guideline-recommended drugs in Serbia, Intensive symptom management was also administered.

Discovery of immune checkpoint inhibitors has afforded an unprecedented opportunity for the development of effective treatment options for some malignancies. It is expected that these agents will be incorporated in the management of other tumor types. It is therefore imperative that the multidisciplinary clinical teams including physicians, nurses, pharmacists as well as the patients become familiar with the irAEs and their management.

Key words: immunotherapy, toxicity, checkpoint inhibition

Исход болести у пацијената са ХЕР2-позитивним метастатским карциномом дојке лечених применом комбинације трастузумаба и таксана у Србији: реални подаци из праксе (академска студија Удружења медијалних онколога Србије)

Шушњар С¹, Поповић Л^{2,6}, Гавриловић Д¹, Цветановић А^{3,6}, Станић Н^{1,6}, Ћитић Ј^{4,6}, Коларов-Бјелобрк И^{2,6}, Поповић М^{2,6}, Недовић Н^{5,6}, Стојановић А^{1,6}, Матовина-Брко Г^{2,6}, Шеровић К^{1,6}, Милосављевић Н^{5,6}, Муртезани З.⁴

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; ² Институт за онкологију Војводине, Каменица, Србија; ³ Клинички центар Ниш, Клиника за онкологију, Ниш, Србија; ⁴ КБЦ Бежанијска Коса, Београд, Србија; ⁵ Клинички центар Крагујевац, Србија; ⁶ УМОС радна група младих онколога

Спонзор студије: Удружења медијалних онколога Србије (УМОС)

Увод: Трастузумаб (Т) се ординира у 5 онколошких центара у Србији. Циљ студије био је да се анализира исход болести у пацијенткиња са ХЕР2 позитивним метастатским карциномом дојке (МКД) које су лечене комбинацијом трастузумаба (Т) и таксана.

Пацијенти и методе: Ово је била опсервациона, ретроспективно – проспективна кохортна студија у којој је учествовало свих 5 онколошких центара у Србији. Примарни циљ било је укупно преживљавање (*overall survival, OS*), док су секундарни циљеви били време до прогресије болести (*time to progression, TTP*), преживљавање без болести (*progression-free survival, PFS*), време до изостанка терапијског одговора (*time to treatment failure, TTF*), стопа клиничке користи (*clinical benefit rate, CBR*) и инциденца кардиотоксичности. За анализу примарног и секундарних циљева која се односе на време до појаве догађаја, коришћена је Каплан-Мајер крива, а Лог ранк тест је коришћен за тестирање разлике између подгрупа.

Резултати: Укључено је 356 пацијенткиња, животног доба 57,5 година (опсег 27 до 80), праћене 23,2 месеца (опсег 0,9 до 82,5). 152 (42,7%) пацијенткиње су дијагностиковане у стадијуму 4 болести. Од 204 пацијенткиње које су иницијално дијагностиковане у стадијуму 1-3, 92 (25,8%) примало је (нео) адјувантни Т. Медијана времена од завршетка адјувантне терапије до по-

јаве удаљених метастаза износила је 17,3 месеца (95% CI 0,5-63,2). Од 161 (45,2%) пацијенткиње које су претходно примале антрациклине за лечење метастатске болести, 287 (80,6%) и 69 (19,4%) пацијенткиња примало је Т као прву, односно другу терапијску линију. Троструко позитивни карцином дојке имало је 199 (55,9%) лечених пацијенткиња. Висцералне метастазе забележене су код 189 (53,1%), метастазе у плућима код 153 (43%), а метастазе у мозгу код 14 (3,9%) пацијенткиња. Трастузумаб је био комбинован са доцетакселом код 73 (20,5%), тронедељним паклитакселом код 67 (20,5%) и недељним паклитакселом код 214 (60,1%). Сходно циљевима студије добијени су следећи резултати [median mo (95% CI)]: OS 28.5 (25.7-33.5), TTP 11.1 (9.9-12.4), PFS 10.8 (9.4-12) и TTF 9.4 (8.4-10.8). СBR дефинисан као збир стопа комплетног и парцијалног одговора и стабилизације болести > 24 недеље, забележено је код 232 (65,2%) пацијенткиње. Трајни прекид терапије Т због кардиотоксичности забележен је код 19 (5,3%) жена. Пацијенткиње са појавом удаљених метастаза након < 12 месеци од завршетка адјувантног Т, имале су значајно краће OS у поређењу са пацијенткињама са релапсом болести након > 12 месеци од завршетка адјувантне примене Т (Лог ранк тест, $p < 0.01$) и пацијенткиња без претходне примене Т (Лог ранк тест, $p < 0.001$).

Закључак: Ова анализа је важна због тога што представља најрепрезентативнији узорак пацијенткиња са ХЕР2 позитивним метастатским раком дојке у Србији и што је показано да је преживљавање једнако преживљавању пацијенткиња забележеног у пивоталним студијама (Slamon et al, 2000, Slamon et al, 2004). Даља анализа подгрупа пацијенткиња може да пружи доказе о утицају на преживљавање различитих фактора присутних у реалној пракси и могући начин како да се поправи.

Кључне речи: метастатски рак дојке, ХЕР2-позитивни, трастузумаб, реални подаци из праксе

Disease outcome in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab and taxanes in Serbia: UMOS real world data study

Susnjar S¹, Popovic L^{2,6}, Dusica Gavrilovic¹, Cvetanovic A^{3,6}, Stanic N^{1,6}, Citic J^{4,6}, Kolarov-Bjelobrk I^{2,6}, Popovic M^{2,6}, Nedovic N^{5,6}, Stojanovic A^{1,6}, Matovina-Brko G^{2,6}, Serovic K^{1,6}, Milosavljevic N^{5,6}, Murtezani Z.⁴

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² Oncology Institute of Vojvodina, Kamenica, Serbia; ³ Clinical Center Nis, Clinic of Oncology, Nis, Serbia; ⁴ CHC Bezanijska Kosa, Belgrade, Serbia; ⁵ Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia; ⁶ UMOS (Serbian Society for Medical Oncology) Young oncologist working group

Sponsor of the study: Serbian Society for Medical Oncology (UMOS)

Introduction: Trastuzumab (T) is administered in 5 oncology centers in Serbia. The aim of this study was to analyze the disease outcome in HER2-positive (pos) metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) treated with T and taxanes.

Patients and methods: This was an observational, multicenter, retrospective-prospective cohort study. Pts with confirmed HER2-pos MBC starting T for MBC between 01/Jan/2010 and 31/Dec/2014 were included. Primary endpoint was overall survival (OS), while secondary endpoints were time to progression (TTP), progression-free survival (PFS), time to treatment failure (TTF), clinical benefit rate (CBR) and incidence of cardiotoxicity. For each time to event endpoint Kaplan-Meier curve was computed and Log rank test was used to test the difference between pts subgroups.

Results: We included 356 pts, median age of 57.5 years (range 27-80), followed for a median of 23.2 months (range 0.9-82.5); 152 (42.7%) pts were diagnosed in stage 4 BC; among 204 pts initially diagnosed in stage 1-3, 92 (25.8%) pts received (neo)adjuvant T and median time from the end of therapy to first distant disease relapse was 17.3 months (95%CI 0.5-63.2). Previous anthracyclines for MBC received 161 (45.2%) pts and 287 (80.6%) and 69 (19.4%) pts received T as first-line and second-line therapy, respectively. Luminal and non-luminal BCs had 199 (55.9%) and 126 (35.4%) pts, respectively. Visceral, brain and bone/soft tissue metastases were found in 189 (53.1%), 14 (3.9%) and 153 (43%) pts, respectively. T was combined with docetaxel in 73 (20.5%), 3-weekly paclitaxel in 67 (18.8%) and weekly paclitaxel in 214 (60.1%) pts. The following results were obtained [median mo (95%CI)]: OS 28.5 (25.7-33.5), TTP 11.1 (9.9-12.4), PFS 10.8 (9.4-12) and TTF 9.4 (8.4-10.8). CBR defined as complete remis-

sion plus partial remission and stable disease for >24 weeks was recorded in 232 (65.2%) pts. Permanent cessation of T therapy due to cardiotoxicity experienced 19 (5.3%) pts. Significantly shorter OS was recorded in pts with DFI \leq 12 mo after the end of adjuvant T compared to pts with DFI >12 mo from the end of adjuvant T (Log rank test, $p < 0.01$) and pts w/o previous T (Log rank test, $p < 0.001$).

Conclusion: The importance of this analysis is that the most representative sample of HER2-pos MBC pts in Serbia treated with T confirmed the data obtained in pivotal clinical trials. Further subgroup analysis may provide an evidence how survival of these patients may be influenced with various factors currently present in real practice and a possible way how to improve it.

Key words: metastatic breast cancer, HER2-positive, trastuzumab, real world data

Терапијски обрасци и исходи лечења пацијената са локално узнапредовалим/метастантским уротелијалним карциномом: ретроспективна опсервациона студија клиничке праксе у Србији

Н. Бабовић¹, З. Џамић², Л. Поповић³, В. Стојановић⁴, С. Матковић¹, Б. Милојевић², Т. Пекмезовић⁵, М. Марковић⁶

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије; ² Клинички центар Србије, Клиника за урологију; ³ Институт за онкологију Војводине; ⁴ Клинички центар Ниш, Клиника за онкологију; ⁵ Медицински факултет, Универзитет у Београду, Институт за епидемиологију; ⁶ Roche d.o.o Србија

Увод: Локални подаци о локално узнапредовалом/метастантском уротелијалном карциному (УЦ) су оскудни.

Циљ: Испитати терапијске обрасце и клиничке исходе код 187 пацијената са УЦ у 4 национална референтна уро-онколошка центра у Србији.

Метод: Коришћени су подаци из историја болести 4 референте клинике у Београду, Новом Саду и Нишу. Укључени су одрасли пацијенти (просечна старост 66.3±9.1 година, 128 мушкараца/59 жена) који су имали дијагнозу локално узнапредовалог/метастантског УЦ и примили системску терапију у првој линији (1Л) или другој линији (2Л) палијативног лечења од 2008 до 2016 године. Описани су терапијски обрасци и клиничке карактеристике.

Каплан-Мајер метод је коришћен и за анализу укупног преживљавања (ОС) и преживљавања без прогресије болести (ПФС).

Резултати: Од 187 укључених пацијената, 161 и 107 је примило 1Л и 2Л терапије, респективно. У моменту започињања 1Л терапије, просечна старост је била 66 година, а 68% пацијената су били мушкарци. У 1Л, 81% пацијената је примило дуалну комбиновану терапију, најчешће гемцитабин/цисплатин (ГемЦис: 63%). У 2Л, пацијенти су примили различите моно или комбиноване терапије. У 1Л, стопа дванестомесечног ОС је била 49%, нешто виша за ГемЦис него за друге терапијске опције. Медијана ПФС је била 6.7 месеци у 1Л и 2.7 месеци у 2Л.

Закључак: Ова студија представља најновију и најсвеобухватнију мулти-центричну анализу података о терапијским обрасцима и исходима лечења пацијената са метастатским УЦ у Србији. Исходи лечења су генерално лоши и постоји велика потреба за побољшањем исхода лечења пацијената са локално узнапредовалим/метастатским УЦ у Србији.

Кључне речи: уротелијални карцином, лечење, исходи, подаци из клиничке праксе

Treatment patterns and outcomes of locally advanced/metastatic urothelial cancer patients: retrospective observational study of clinical practice in Serbia

N. Babovic¹, Z. Dzamic², L. Popovic³, V. Stojanovic⁴, S. Matkovic¹, B. Milojevic², T. Pekmezovic⁵, M. Markovic⁶

¹ Institute for oncology and radiology of Serbia; ² Clinical centre of Serbia, Clinic for Urology; ³ Institute for oncology of Vojvodina; ⁴ Clinical centre of Niš, Clinic for Onocology; ⁵ School of Medicine Univeristy of Belgrade, Institute for epidemiology; ⁶ Roche d.o.o Serbia

Background: There is lack of local data for locally advanced/metastatic urothelial cancer (UC) in Serbia.

Aim: To evaluate treatment patterns and clinical outcomes in 187 patients with UC from four national referral urologic oncology centers in Serbia.

Methods: Data were extracted from medical records in four referral clinics in Belgrade, Novi Sad and Nis. Adult patients (mean age 66.3±9.1 years, 128 men/59 women) diagnosed with locally advanced/metastatic UC and received

first-line (1L) or second-line (2L) palliative chemotherapy from 2008 to 2016 were included. We described treatment patterns and clinical characteristics. Kaplan-Meier method was used for the assessment of both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Results: Among 187 included patients, 161 and 107 received 1L and 2L therapy, respectively. At the start of 1L therapy, mean age was 66 y, 68% of patients were male, and 77% had metastatic disease. In 1L, 81% of patients received dual-combination therapy, most commonly gemcitabine/ cisplatin (Gem-Cis:63%). In 2L, patients received various single-agent and dual-combination treatment. In 1L, 12-month OS was 49%, slightly higher with GemCis than with other treatment options. Median PFS was 6.7 months in 1L patients and 2.7 months in 2L patients.

Conclusions: This study is the most up-to-date, multicentre assessment of real-world treatment patterns and outcomes among patients with metastatic UC in Serbia. Treatment outcomes are generally poor and there is huge unmet need for improvement of outcomes of locally advanced/metastatic UC patients in Serbia.

Key words: urothelial cancer, treatment, outcome, real-world data

МЕЛАНОМ MELANOMA

Хируршке препоруке за лечење примарног меланома коже Нада Сантрач, Иван Марковић, Радан Џодић	103
Surgical recommendations for primary skin melanoma treatment Nada Santrac, Ivan Markovic, Radan Dzodic	104
Нови стандарди у лечењу метастатског меланома Нада Бабовић.....	105
New and emerging therapies for metastatic melanoma Nada Babovic.....	106
Специјализовани центри за меланом Милан Жегарац, Срђан Николић, Милан Коцић, Емилија Голубовић.....	107
Specialized melanoma centers Milan Zegarac, Srdjan Nikolic, Milan Kocic, Emilija Golubovic.....	106
Анализа Регистра за меланом Интерсекцијског одбора за меланом Републике Србије: предности и мане Бабовић Н, Кандолф-Секуловић Л, Николин Б, Врбић С, Јушкић К, Јеврић М, Мијушковић Ж, Радевић Т, Тодоровић М, Тиодоровић Д, Николић Д, Недовић Ј, Глишић Ј, Џодић Р, Новаковић М	110
Serbian e-melanoma registry: progress and pitfalls Babovic N, Kandolf-Sekulovic L, Nikolin B, Vrbic S, Juskic K, Jevric M, Mijuskovic Z, Radevic T, Todorovic M, Tiodorovic D, Nikolic D, Nedovic J, Glisic J, Dzodic R, Novakovic M and members of the Serbian Melanoma Group.....	111
Превенција меланома у Србији: актуелна ситуација и изгледи за будућност Лидија Кандолф Секуловић.....	112
Melanoma prevention in Serbia: current situation and perspectives Lidija Kandolf Sekulovic	113

Хируршке препоруке за лечење примарног меланома коже

Нада Сантрач¹, Иван Марковић^{1,2}, Радан Џодић^{1,2}

¹ Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија; ² Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Меланом коже је малигни тумор порекла меланоцита. Придев „малигни“ не треба користити јер нема бенигну меланому. Клинички узапредовали меланом је први убица у хуманој патологији. Учесталост меланома је у сталном порасту у свим деловима света.

Хируршко лечење је терапија избора за болеснике са меланомом коже. Оно се заснива на ТНМ класификацији и стадијуму болести. Ексцизиона биопсија примарног меланома и околне коже са подкожјем, до фасције, једина је дозвољена дијагностичка биопсија.

„Ex tempore“ хистолошка провера коже са клинички јасним меланомом коже омогућава да се у истом акту уради и терапијска ексцизија и провера лимфних чворова стражара (сентинела) уколико се хистолошки потврди меланом. Патохистолошки извештај треба да садржи податке о дебљини меланома (Clarke или Breslow), као и однос према околним, здравим ткивима (у случају терапијске ексцизије).

Болеснике са меланомом коже треба лечити у специјализованој установи. Терапијска ексцизија скалпелом је лечење избора и ради се у општој или спроводној анестезији. Бочне ивице ексцизије зависе од дебљине меланома и износе: 5 мм за меланом „in situ“, 1 цм за меланом дебљине до 1 мм, 2 цм за меланом до 4 мм и 2-3 цм за меланоме преко 4 мм дебљине. Код танких меланома (< 1 мм) могуће је постићи дефинитивно излечење операцијом. Ексцизија раних лезија са 1-2 цм околног здравог ткива у свим правцима може се урадити са примарним затварањем коже. Ексцидира се подкожно ткиво до фасције.

Меланом на лицу као и табану може да представља посебан проблем који најбоље решава хирург са одговарајућом обуком. Уколико настали дефект коже није могуће примарно затворити, неопходна је одговарајућа реконструкција. Субунгвални меланом на шаци захтева ампутацију одговарајућег прста до проксималног интерфалангеалног зглоба, док на стопалу захтева ампутацију до метатарзофалангеалног зглоба. Субунгвални меланом палца шаке треба лечити ампутацијом дистално од метакарпофалангеалног зглоба са циљем очувања извесне функције. Уместо ампутације могућа је ексцизија нокатне плоче са меланомом, до у здраво по дубини, уз реконструкцију дефекта Wolfe-овим режњем. Провера сентинела је обавезна.

Процент оперисаних танких, меланома коже се повећава у земљама са интензивним програмом здравствене едукације о раном откривању.

Кључне речи: меланом коже, хируршко лечење, препоруке

Surgical recommendations for primary skin melanoma treatment

Nada Santrac¹, Ivan Markovic^{1,2}, Radan Dzodic^{1,2}

¹ Surgical Oncology Clinic, Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² Medical School, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Skin melanoma is a malignant tumor of melanocytic origin. The adjective „malignant“ should not be used because there are no benign melanomas. Clinically advanced melanoma is the first “killer” in human pathology. The melanoma incidence is constantly increasing worldwide.

Surgical treatment is the treatment of choice for patients with skin melanoma. It is based on the TNM classification and disease stage. Excision biopsy of primary melanoma and surrounding skin with subcutaneous tissue, all the way to the underlying fascial layer, represents the only allowed diagnostic biopsy.

Frozen section histological examination of the specimen of skin with clinically evident melanoma allows one-time therapeutic excision and sentinel lymph node biopsy, if melanoma is histologically confirmed. The pathohistological report should contain data on the melanoma thickness (Clarke or Breslow), as well as its relation to surrounding tissues (in the case of therapeutic excision).

Patients with skin melanoma should be treated in a specialized institution. Therapeutic excision with scalpel is the treatment of choice and it should be done in general or regional anesthesia. Lateral excision margins depend on the melanoma thickness, and recommendations are following: 5 mm for in situ melanoma (stage 0), 1 cm for melanoma up to 1 mm, 2 cm for melanoma up to 4 mm and 2-3 cm for melanomas above 4 mm in thickness. In thin melanoma (< 1 mm), it is possible to achieve definite cure with surgery. Excision of early lesions, with 1-2 cm of surrounding healthy tissue in all directions, can be done with primary skin suture. Subcutaneous tissue is excised to the underlying fascial layer.

Skin melanoma on the facial and plantar region may be challenging, and it is best managed by a surgeon with appropriate training. If the resulting post-excisional skin defect cannot be primarily closed, it is necessary to perform adequate reconstruction. The subungual melanoma requires amputation to the proximal interphalangeal joint of the given finger (upper extremities), i.e. amputation to the metatarsophalangeal joint of the given toe (lower extremities). The subungual melanoma of the thumb should be treated with amputation distally to the metacarpophalangeal joint, in order to preserve a certain function. Instead of amputation, it is possible to excise the nail plate and melanoma, with clear margins in the underlying layer, and perform defect reconstruction using Wolfe's skin graft. Sentinel lymph node biopsy is mandatory.

The percentage of surgically removed thin skin melanomas is increasing in countries with an intensive health education program on early detection.

Key words: skin melanoma, surgical treatment, recommendations

Нови стандарди у лечењу метастатског меланома

Нада Бабовић¹

¹ Клиника за медијалну онкологију Института за онкологију и радиологију Србије

Терапијска сцена метастатског меланома је значајно промењена открићем две нове групе лекова, тзв. check-point инхибитора (анти CTLA4 и анти PD1 и PDL1 инхибитора) и инхибитора MAPK киназног пута (BRAF и MEK инхибитора). Значајно мењајући исход ове инфаустне болести, имплементирани су као терапијски стандарди уз велики ентузијазам. Међутим, оста-

ју да се разреше многобројне дилеме као што су: примарна и стечена резистенција, изналагање додатних предиктивних биомаркера, боља превентива и лечење нежељених ефеката терапије, и најважније, оптимална секвенца или комбинација ових лекова која би обезбедила максималну корист уз минималне токсичне ефекте за сваког пацијента појединачно. Управо зато, у току су интезивна клиничка и транслациона истраживања која би, у скорој будућности, требало да разреше те и многе друге дилеме.

Циљ овог прегледа је да се прикажу актуелни терапијски стандарди у лечењу метастатског меланом, као и дилеме клиничара у одлуци о оптималном избору терапије.

Кључне речи: метастатски меланом, нове терапије

New and emerging therapies for metastatic melanoma

Nada Babovic¹

¹ Medical Oncology Clinic of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Therapeutic scenario of metastatic melanoma has been rapidly evolving since the introduction of two new classes of systemic therapies. The immune checkpoint inhibitors are a group of monoclonal antibodies that block co-inhibitory molecules such as cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA4), programmed-death-1 (PD1) and its ligand PDL1. The inhibitors of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway are another class of drugs effective for metastatic melanoma harboring BRAF V600 mutations.

The clinical implementation of these novel anticancer agents, which is surrounded by a fully justified enthusiasm, is generating new issues in the therapeutic management of metastatic melanoma, with special regard to which drug, or combination of drugs, should be the first line treatment. The relative efficacy and toxicity of each one of the five treatments currently used has not yet been formally investigated. Several challenges remain: primary and acquired resistance, the need for biomarkers to select therapy, better ways to predict and manage toxic effects, and how to sequence or combine existing therapies. To this end, several clinical trials are ongoing and translational research continues at a frantic pace.

The aim of this review was to better inform the decision-making process of physicians involved in the modern therapeutic management of patients with metastatic melanoma.

Key words: metastatic melanoma, new therapies

Специјализовани центри за меланом

Милан Жегарац^{1,2}, Срђан Николић^{1,2}, Милан Коцић¹, Емилија Голубовић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за онколошку хирургију, Београд, Србија; ² Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Меланом коже је малигни тумор пигментних ћелија и уједно тумор са најнеизвеснијим током и клиничком презентацијом. Онколошки приступ пацијентима са меланомом захтева ангажовање мултидисциплинарног тима специјализованог за третман меланома.

Рано откривање меланома је наважнији прогностички фактор. При детекцији у раној фази, петогодишње преживљавање је изнад 90%, ако су захваћени регионални лимфни чворови, 60%, а уколико се болест открије са већ присутним удаљеним метастазама, петогодишње преживљавање је 15%.

Инциденца меланома у Србији износи 7.4/100000 код жена и 11.2/100000 код мушкараца. Годишње се у Србији дијагностикује 500 нових случајева меланома.

Мултидисциплинарни тим

Специјализовани тим за дијагностику и лечење меланома укључује: дерматологију, хирургију, анестезију, патологију, радиологију, медикалну онкологију, нуклеарну медицину и палијативну негу.

Постављање дијагнозе и одређивање стадијума болести подразумева клинички и дермоскопски преглед, радиодијагностику, као и хируршку ексцизију са патохистолошком анализом препарата уз ТНМ класификацију.

Лечење

Модалитет терапије меланома зависи од типа тумора и стадијума обољења. Третман може подразумевати:

- ексцизију примарног меланома,
- поверу сентинел лимфног нодуса,
- дисекцију локорегионалних лимфних чворова,
- хирургију висцералних метастаза,
- изоловану перфузију екстремитета,
- медикаментозну терапију меланома,
- палијативну хирургију и третман.

Хируршка ексцизија меланома

Хируршка терапија примарног меланома је златни стандард. Најмања ивица ресекције код инвазивне промене мора бити 10 мм. Након хистопатолошке потврде недовољне ивице ресекције, потребна је ексцизија ожиљка.

Провера лимфног чвора стражара (СЛНБ)

Код оболелих од меланома, СЛНБ је неопходна у дијагностици, одређивању стадијума и лечењу, због чега се изводи у специјализованим установама. Преоперативно се двоструко мапира СЛН (Метиленско плаво, Тс99т). Уколико регија меланома припада више од једном лимфном басену, врши се преоперативна лимфосцинтиграфија ради одређивања локализације СЛН. Хируршко уклањање СЛН олакшава интраоперативно навођење ГАМА сондом.

Дисекција локорегионалних лимфних нодуса

У случају клинички и радиолошки детектованих метастаза у регионалним лимфним чворовима, као и при СЛНБ верификацији метастазе, индикована је дисекција регионалног лимфног басена.

Хирургија висцералних метастаза

Код солитарних метастаза меланома које су ресектабилне, хирургија је терапија избора. Хирургија има улогу и у палијативном третману метастатске болести у виду ублажавања тегоба, смањења величине тумора, додатне анализе узорка (мутациони статус) и бољег одговора на системску терапију.

Закључак: С обзиром на мултидисциплинарни приступ и сложеност лечења меланома, потребно је да пацијенте воде специјализовани центри.

Кључне речи: меланома, хирургија, специјализовани центри

Specialized melanoma centers

Milan Zegarac^{1,2}, Srdjan Nikolic^{1,2}, Milan Kocic¹, Emilija Golubovic¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgical Oncology Clinic, Belgrade, Serbia; ² School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Skin melanoma is a malignant tumor of pigment cells and at the same time a tumor with the most unpredictable course and a clinical presentation. Oncologic approach to patients with melanoma requires the engagement of a multidisciplinary team specialized in the treatment of melanoma.

Early detection of melanoma is the most important prognostic factor. If detection is at an early stage, five-year survival is above 90%, if regional lymph nodes are affected, 60%, and if the disease is detected with already present distant metastases, five-year survival is 15%.

The incidence of melanoma in Serbia is 7.4/100000 in women and 11.2/100000 in men. About 500 new cases of melanoma are diagnosed in Serbia annually.

Multidisciplinary team

The specialized team for the diagnosis and treatment of melanoma includes: dermatology, surgery, anesthesia, pathology, radiology, medical oncology, nuclear medicine, palliative care.

Diagnosis and staging of the disease implies clinical and dermoscopic examination, radiological diagnostic, as well as surgical excision with pathohistological analysis of the specimen with the TNM classification.

Treatment

The modality of melanoma therapy depends on the type of tumor and stage of the disease. The treatment may include:

- Excision of primary melanoma,
- Sentinel lymph node biopsy,
- Complete lymph node dissection,
- Visceral metastases surgery,
- Isolated limb perfusion,
- Systemic therapy
- Palliative surgery and treatment.

Surgical excision of melanoma

Surgical treatment of primary melanoma is a gold standard. The smallest resection margin has to be 10 mm in the case of invasive tumors. If the pathohistological examination shows insufficient resection margin, excision of the scar is necessary.

Sentinel lymph node biopsy (SLNB)

SLNB is necessary in diagnosis, staging and treatment in patients with melanoma, which is why it is performed in specialized institutions. SLN is double-mapped preoperatively (Methylene blue dye, Tc99m). If the melanoma region belongs to more than one lymphatic basin, preoperative lymphoscintigraphy is performed to determine the SLN localization. The use of gamma probe as a guide facilitates intraoperative identification and removal of SLN.

Lymph node dissection

The complete dissection of regional lymphatic basin is necessary in case of clinical and radiological detected metastases, as well as in case of SLNB verified metastases.

Surgery of visceral metastases

Surgery is the therapy of choice in case of resectable solitary metastasis of melanoma. Surgery is also important in the palliative treatment of metastatic disease, in the form of alleviation of symptoms, reduction of tumor size,

additional analysis of the sample (mutation status) and better response to systemic therapy.

Conclusion: Given the multidisciplinary approach and the complexity of the treatment of melanoma, patients should be treated in specialized centers.

Key words: melanoma, surgery, specialized centers

Анализа Регистра за меланом Интерсекцијског одбора за меланом Републике Србије: предности и мане

Бабовић Н¹, Кандолф-Секуловић Л², Николин Б³, Врбић С⁴, Јушкић К¹, Јеврић М¹, Мијушковић Ж², Радевић Т², Тодоровић М⁴, Тиодоровић Д⁴, Николић Д⁵, Недовић Ј⁶, Глишић Ј⁶, Џодић Р¹, Новаковић М⁷

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду; ² Медицински факултет, Војномедицинска академија, Београд; ³ Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду; ⁴ Клинички Центар Ниш, Медицински факултет Универзитета у Нишу; ⁵ Клиничко-болнички центар Бежанијска Коса, ⁶ Клинички Центар Крагујевац; ⁷ Клинички центар Србије

Национални регистар за меланом Републике Србије је формиран са циљем да унапреди регистровање пацијената оболелих од меланом, имајући у виду да епидемиолошки регистри често дају непотпуне податке о клиничко-патолошким карактеристикама и протоколима лечења метастатске болести, што је и циљ ове студије. Регистар за меланом (е-меланом) је формиран од стране Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекарског друштва, према законској процедури и након дозволе надлежне службе Повереника за информације од јавног значаја и заштиту података о личности. Садржи податке о епидемиолошким варијаблама које су дефинисане уз помоћ епидемиолога Института за јавно здравље „Милан Јовановић Батут“, као и детаљне клиничке податке о факторима ризика, иницијалној дијагнози, лечењу и току болести. Концепт регистра је заснован на сложеном обједињавању различитих извора и специфичних података, са намером да обезбеди корисну и прихватљиву интегрисану анализу кроз лако употребљив, интерактиван истраживачки приступ. Унос података је започет 2014. године, а завршен 25. октобра 2017. Прикупљени су и анализирани подаци о клиничкопатолошким карактеристикама, иници-

јалним дијагностичким процедурама и терапијском приступу оболелима од 2014–2017. године, као и подаци о преживљавању. Добијени подаци по-ређени су са постојећим смерницама у националном водичу за лечење меланома Србије. Добијена анализа указује на неопходност боље имплементације постојећих смерница у клиничку праксу. Велики удео меланома високог ризика у тренутку постављања дијагнозе указује на потребу за бољом секундарном превенцијом. Осим тога, неопходна је боља имплементација смерница за инцијалне дијагностичке процедуре и праћење пацијената ради раног откривања метастатске болести и правовременог започињања системске терапије. Такође, увођење монотерапије вемурафенибом и имунотерапије пембролизумабом у 2017. години је значајно утицало на продужење преживљавања оболелих, али је неопходно даље усклађивање терапије метастатске болести са европским смерницама увођењем комбинације BRAF и MEK инхибитора и моно- и комбиноване имунотерапије за све групе пацијената и у првој и у следећим линијама терапије, као и бољи приступ клиничким студијама и програмима из са-милости. Сви наведени подаци указују на значај редовног уношења пода-така у Регистар у центрима, ради бољег праћења броја оболелих и пра-ћења имплементације важећих смерница за дијагностичку и лечење у сва-кодневној пракси, у циљу њиховог унапређења.

Serbian e-melanoma registry: progress and pitfalls

Babovic N¹, Kandolf-Sekulovic L², Nikolin B³, Vrbic S⁴, Juskic K¹, Jevric M¹, Mijuskovic Z², Radevic T², Todorovic M⁴, Tiodorovic D⁴, Nikolic D⁵, Nedovic J⁶, Glisic J⁶, Dzodic R¹, Novakovic M⁷ and members of the Serbian Melanoma Group

¹ Institute of oncology and radiology of Serbia, Medical Faculty, University of Belgrade; ² School of Medicine, Military Medical Academy, Belgrade; ³ Institute of Oncology of Vojvodina, School of Medicine, University of Novi Sad; ⁴ Clinical Center Nis, School of Medicine, University of Niš; ⁵ Clinical-hospital center Bezanijska Kosa, School of Medicine, University of Belgrade; ⁶ Clinical center Kragujevac, School of Medicine, Kragujevac; ⁷ Clinical Center of Serbia

Serbian Melanoma group national registry was developed in order to improve the registration of melanoma, since epidemiological registry frequently lack sufficient data on clinico-pathological characteristics and treatment patterns metastatic, which is the aim of this study. Melanoma registry “e-

melanoma" was developed within Serbian Melanoma group of the Serbian Medical Society according to the legal procedure and approval of relevant Committee of Commissioner for the Information of Public Importance and Personal data protection. Data entry started in 2014, and ended on October 25, 2017. Data on clinical features, initial diagnostic procedures and therapeutic approach for patients from 2014 to 2017 were collected and analyzed, as well as survival data. The obtained data are compared with the existing Serbian national guidelines for melanoma treatment. Analyzed data pointed out to the necessity for better implementation of existing national guidelines in clinical practice and regular and timely data entry at referral centers. A large proportion of high risk melanoma at the time of diagnosis indicates a need for better secondary prevention. In addition, better implementation of guidelines for the initial diagnostic procedures and monitoring of patients for early detection of metastatic disease and timely initiation of systemic therapy is necessary. In 2017, introduction of vemurafenib monotherapy and pembrolizumab immunotherapy for BRAF negative patients had significant influence on survival of patients in stage IV, but further compliance with European guidelines is required by the introduction BRAF/MEK inhibitor combination and mono- and combined immunotherapy for all patient groups in both the first and the further lines of therapy, as well as better access to clinical studies and compassionate programs. All of these data indicate the importance of regular data entry in referral centers in Serbia, in order to better monitor the number of patients and monitor the implementation of valid guidelines for diagnosis and treatment in everyday practice, in order to improve them.

Превенција меланома у Србији: актуелна ситуација и изгледи за будућност

Лидија Кандолф Секуловић¹

¹ Клиника за кожне и полне болести, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Инциденца меланома је у порасту код особа беле расе у свету, упркос деченијским програмима примарне и секундарне превенције, што указује на недовољно ефикасне мере превенције. Пораст инциденце забележен је и у Србији, а у оквиру националне стратегије за борбу против рака на-

ведено је да је УВ зрачење канцероген. Ипак, не постоје дугорочни програми примарне превенције за рак коже, нити програми ране дијагностике, али се од 2008. од стране Удружења дерматовенеролога Србије, а од 2015. и у сарадњи са Интерсекцијским одбором за меланом СЛД и Удружењем медикалних онколога Србије, спроводи кампања Еуромеланом под покровитељством Министарства здравља Републике Србије, Европског Удружења за дерматолошку онкологију (ЕАДО) и Европском академијом за дерматологију и венерологију (ЕАДВ). Основни циљ кампање Еуромеланом је подизање свести становништва о раку коже, уз снажну медијску поруку усмерену ка примарној превенцији, односно заштити од сунца и секундарној превенцији - раној дијагностици меланома. Учињеном анализом података из претходних кампања добијени су значајни подаци о заштити од сунца у нашој популацији. Такође, током кампање 2017. године поређена су три типа скрининга - скрининг неселектоване популације путем масовних прегледа у центру града, неселектоване популације путем заказивања прегледа у здравственим установама Србије, и популације селектоване на основу фактора ризика одређеним путем интернет упитника. Индиректни утицај претходних кампања корелацијом са подацима добијеним из болничких регистара и Регистра Интерсекцијског одбора за меланом од 2014-2017. године могу да укажу на домете досадашњих и могуће смернице за бољу примарну и секундарну превенцију меланома и немеланомских карцинома у будућности. Такође, значајна унапређења су неопходна и у области терцијарне превенције, односно раном откривању метастатске болести и започињању системске терапије у правом тренутку, када су и исходи метастатске болесит значајно бољи.

Melanoma prevention in Serbia: current situation and perspectives

Lidija Kandolf Sekulovic¹

¹ Department of Dermatology, Interdisciplinary Melanoma Team, School of Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

The incidence of melanoma is rising in Caucasian race, despite primary and secondary prevention programs that are ongoing for decades in the developed countries, indicating insufficiently effective prevention measures. The rise in incidence is evident in Serbia. Within the framework of the national

strategy for the fight against cancer, it has been reported that UV radiation is cancerogen, however, there are no organized programs for primary and secondary prevention of skin cancer. Since 2008 Serbian Association of Dermatovenerologists, Euromelanoma campaign is organized under the auspices of the Ministry of Health of the Republic of Serbia, the European Association for Dermato-Oncology (EADO) and the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). The main goal of the Euromelanoma campaign is to raise the skin cancer awareness, with a strong media message focused on primary prevention - sun protection and secondary prevention - early diagnosis of melanoma. By analyzing data from previous campaigns, significant data on sun protection in our population have been obtained. Also, during the 2017 campaign, three types of screenings were compared - screening of the unselected population through mass exams at the major Serbian city centers, screening of the unselected population by scheduled examinations in health-care institutions throughout Serbia, and screening of population selected based on risk factors determined through the internet questionnaire. Indirect impact of previous campaigns could be confirmed by correlating the data obtained from hospital registries and web-based e-melanoma registry, and these data could point out to the current situation and possible perspectives for better primary and secondary prevention of melanoma an skin cancer as a whole. Also, significant improvements are necessary in the field of tertiary prevention, i.e. early detection of metastatic disease and timely initiation of systemic therapy, when favorable outcome of metastatic disease is more probable.

ТИРОИДНИ КАРЦИНОМ THYROID CARCINOMA

Thyroid carcinoma: the Bethesda system – interpretation and guidelines for surgical treatment	
Ljubica Fustar Preradovic, Radan Dzodic	117
Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid carcinoma – a multivariate analysis (3rd WCTC)	
Markovic Ivan, Santrac Nada, Goran Merima, Buta Marko, Jevric Marko, Pupic Gordana, Petrovic Nevena, Markovic Marija, Dzodic Radan	118
Sentinel lymph node biopsy in clinically node negative patients with papillary thyroid carcinoma (3rd WCTC)	
Markovic Ivan, Santrac Nada, Goran Merima, Buta Marko, Jevric Marko, Pupic Gordana, Petrovic Nevena, Markovic Marija, Dzodic Radan	119
Sentinel lymph node biopsy in medullary thyroid microcarcinomas after methylene blue dye mapping – a pilot study (3rd WCTC)	
Santrac Nada, Markovic Ivan, Goran Merima, Buta Marko, Djurisc Igor, Pupic Gordana, Zivkovic Ognjen, Dzodic Radan	120
Technique of recurrent laryngeal nerve liberation for phonation recovery (3rd WCTC)	
Dzodic Radan, Markovic Ivan, Santrac Nada, Buta Marko, Djurisc Igor, Lukic Silvana	121
In situ preservation of parathyroid glands for prevention of permanent hypoparathyroidism in thyroid surgery (3rd WCTC)	
Dzodic Radan, Santrac Nada	122
Clinico-pathological and molecular profile of follicular variant of papillary thyroid cancer	
Amit Agarwal	123
Fertility in thyroid cancer patients	
Kristina Vabalayte, Anatoly Romanchishen, Nataliya Ilicheva	124

Thyroid carcinoma: the Bethesda system – interpretation and guidelines for surgical treatment

Ljubica Fustar Preradovic¹, Radan Dzodic²

¹ General Hospital Vinkovci, Vinkovci, Croatia; ² Institut of oncology and radiology of Serbia, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Fine needle aspiration (FNA) cytology is a widely utilized tool for the diagnosis of thyroid lesions with a high degree of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy.

The aim of this study is to assess the efficacy of The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC) in accurate prediction of thyroid lesions on fine needle aspiration (FNA). To appraise the surgeon with guidelines for adequacy of samples, and interpretation of FNA reports with TBSRTC and hence aiding them in surgical decision making. 4 640 FNAs were done on patients with thyroid swellings in the department of Cytology and reported using TBSRTC guidelines. In cases where surgery was done, histopathological report was correlated. Using TBSRTC the commonest cytological diagnosis was benign – Hashimoto's thyroiditis followed by benign follicular nodule. TBSRTC recommended certain categories and the rationale of this categorization is to implicate cancer risk associated with each category along with guidelines for clinical management thus avoiding unnecessary surgery. TBSRTC reduces inter-observer variability in reporting thyroid FNAs and provides good communication between the cytopathologist, surgeon, endocrinologist and radiologist and also allows easy and reliable sharing of data from different laboratories for national and international collaborative studies.

Key words: thyroid cancer, fine needle aspiration, Bethesda system

Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid carcinoma – a multivariate analysis (3rd WCTC)

Markovic Ivan^{1,2}, **Santrac Nada**², **Goran Merima**², **Buta Marko**^{1,2}, **Jevric Marko**², **Pupic Gordana**³, **Petrovic Nevena**², **Markovic Marija**², **Dzodic Radan**^{1,2}

¹ Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ² Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ³ Department of Pathology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: The incidence of multifocality of papillary thyroid carcinoma (PTC) ranges from 18 to 87.5%. The mechanisms of multifocal spreading, correlation with tumor size, histology variants of PTC, lymph node metastases, and prognostic impact remain unclear.

Purpose: Multivariate analysis of prognostic factors in PTC.

Methods: 153 patients with PTC were included. Patients with pT4 tumors or initially distant metastases were excluded from study. Total thyroidectomy was done in all 153 patients. Central and level III and IV lateral neck lymph node dissection was done in 76.5% patients, followed with modified radical neck dissection if positive.

Results: Multifocality was found in 43 (28%) whole thyroid gland specimens, and was significantly more frequent in patients older than 45 years and in tumors greater than 4 cm in diameter ($p < 0.01$). Presence of multifocality did not significantly correlate with gender, histology variants of PTC or lymph node metastases. In a median follow-up of 84 months, locoregional relapse occurred in 8.4% and 1.3% of patients, while 7.2% patients died due to PTC. The incidence of relapse was significantly higher ($p < 0.01$), and relapse-free interval and survival were significantly shorter ($p = 0.0095$, $p = 0.0004$, respectively) in patients with multifocal PTC. Cox's multivariate regression analysis showed that multifocality was independent prognostic factor for both relapse-free and overall survival of patients with PTC.

Discussion & Conclusion: Due to high incidence of multifocality and potential prognostic impact, total thyroidectomy should be advocated in all patients with PTC, aiming to reduce relapse rate and improve relapse-free interval and overall survival.

Keywords: multifocality, papillary thyroid carcinoma, prognostic factors

Sentinel lymph node biopsy in clinically node negative patients with papillary thyroid carcinoma (3rd WCTC)

Markovic Ivan^{1,2}, **Santrac Nada**², **Goran Merima**², **Buta Marko**^{1, 2}, **Jevric, Marko**², **Pupic Gordana**³, **Petrovic Nevena**², **Markovic Marija**², **Dzodic Radan**^{1,2}

¹ Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ² Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ³ Department of Pathology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: The incidence of histologically proven lymph node metastases (LNM) in papillary thyroid carcinoma (PTC) reaches 80%. According to different guidelines, surgical management in cN0 patients remains controversial. Efficacy of sentinel lymph node (SLN) biopsy in breast cancer and melanoma encouraged some authors to apply this concept in PTC.

Purpose: To investigate if SLN biopsy using methylene blue dye is accurate in detection of LNMs in lateral neck compartment in cN0 patients with PTC.

Methods: All 153 cN0 patients with PTC underwent total thyroidectomy, central neck dissection and SLN biopsy in lateral neck compartments. Selective modified lateral neck dissection was performed in cases of metastatic SLNs.

Results: Neck LNMs were histologically verified in 40.9% of cases. Predictive factors for LNMs were: male gender, age under 45 years, tumors greater than 1cm, capsular and vascular invasion. Central LNMs were predictive for lateral LNMs in 80.5% of cases. LNMs were confirmed in 21% of SLNs in lateral neck compartments, which were over 50% predictive of LNMs in other dissected lateral lymph nodes. SLNs identification rate was 91.8%. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value were 85.7%, 96.7%, 88.3% and 95.9%, respectively. The overall accuracy of the method was 94.3%, with probability of 91.2% (ROC AUC, 95% CI; 84.2 to 98.3%).

Discussion & Conclusion: The proposed method of SLN biopsy is feasible, safe and accurate in detection of LNMs in the lateral neck compartments and may help in decision to perform selective modified lateral neck dissection in cN0 patients with PTC.

Key words: sentinel lymph node biopsy, papillary thyroid carcinoma

Sentinel lymph node biopsy in medullary thyroid microcarcinomas after methylene blue dye mapping – a pilot study (3rd WCTC)

Santrac Nada¹, Markovic Ivan^{1,2}, Goran Merima¹, Buta Marko^{1,2}, Djurisic Igor¹, Pupic Gordana³, Zivkovic Ognjen³, Dzodic Radan^{1,2}

¹ Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² Medical Faculty, University of Belgrade, Serbia; ³ Department of Pathology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: Management of lymph nodes (LN) in medullary thyroid carcinoma (MTC) is an ongoing debate.

Purpose: The aim was to analyze usefulness of sentinel lymph node biopsy (SLNB) of jugulo-carotid regions after methylene blue dye (MBD) mapping for selection of cNO, but true positive, patients with micro-MTC for one-time modified radical neck dissection (MRND).

Methods: From 2007 to 2016th, 15 cNO patients were operated in our institution due to micro-MTCs (≤ 10 mm), with serum calcitonin levels < 1000 pg/ml. Total thyroidectomy with central neck dissection was done in all patients. Sentinel-LN mapping was performed by injecting 1%-MBD subcapsullary in both lobes. Levels II-III were explored on both sides, blue stained sentinel-LNs were removed and examined by frozen section. If sentinel-LNs were benign, additional surrounding non-colored-LNs were sent to standard histopathology. If sentinel-LNs were positive, one-time MRND was performed.

Results: One patient had hereditary, bilateral micro-MTCs, with calcitonin level 221pg/ml and central-LN metastases. Sentinel-LNs were positive on both sides, thus bilateral MRND was performed. Metastases in other lateral-LNs were found, as well. Other 14 patients had sporadic, unilateral micro-MTC and showed neither central nor lateral-LN metastases on bilateral SLNB. Frozen section and definite histopathology were 100% match.

Discussion & Conclusion: SLNB after MBD mapping can be precisely used for intraoperative assessment of lateral-LNs. It optimizes surgery of micro-MTCs, selecting cNO patients, with lateral metastases on frozen section, for one-time MRND. This pilot study is the first reported experience with SLNB of jugulo-carotid regions in MTCs using MBD, focusing on the subgroup of microcarcinomas.

Key words: medullary thyroid carcinoma, microcarcinomas, methylene blue dye, sentinel lymph node biopsy

Technique of recurrent laryngeal nerve liberation for phonation recovery (3rd WCTC)

Dzodic Radan^{1,2}, **Markovic Ivan**^{1,2}, **Santrac Nada**², **Buta Marko**², **Djurisic Igor**², **Lukic Silvana**³

¹ Medical Faculty, University of Belgrade, Serbia; ² Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ³ Department of Pathology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: Recurrent laryngeal nerve (RLN) injury is a major complication in thyroid surgery. It occurs more frequent during operations and reoperations of thyroid cancer and recurrent goiter. Techniques of nerve liberation and reconstruction can provide improvement in phonation, even complete voice recovery.

Purpose: The aim was to present experience with original technique of RLN liberations and analyze patients' recovery after the procedure.

Methods: From 2000 to 2017, we performed RLN liberation in 16 patients who had RLN paresis/paralysis on laryngoscopy after previous surgical treatment in another institution. Reoperations were performed 2 months to 16 years after RLN injury, by removing misplaced ligations, granulomas or adhesions from nerves. After procedure, voice quality was assessed by qualitative scoring system and laryngoscopy in 1st, 6th and 12th postoperative month. In recent two years we use intraoperative neuromonitoring to confirm good RLN function intraoperatively.

Results: Majority of patients had oncological indication for reoperation. Four patients had reoperation for alleviating the symptoms of severe dysphonia or stridorous breathing. In two patients that had bilateral RLN paralysis we performed two-step surgery: 2 and 6 months after injury. RLN liberations provided complete voice recovery within three weeks in all patients. In 15 patients, score 4 on perceptual voice quality scale was achieved. One patient, who had RLN liberation 16 years after the injury, restored normal vocal cord movements on laryngoscopy (score 5).

Discussion & Conclusion: RLN liberation enables patients with paresis/paralysis a significant improvement in phonation, even complete voice recovery.

Key words: recurrent laryngeal nerve injury, paresis, paralysis, liberations, voice recovery

In situ preservation of parathyroid glands for prevention of permanent hypoparathyroidism in thyroid surgery (3rd WCTC)

Dzodic Radan^{1,2}, Santrac Nada²

¹ Medical Faculty, University of Belgrade, Serbia; ² Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: Hypoparathyroidism (HPT) is one of the most frequent and severe complications of thyroid surgery. It is caused by intraoperative damage, devascularization or accidental removal of the parathyroid glands (PTG). The incidence of postoperative HPT is directly proportional to surgery extent and surgeon's experience.

Purpose: The authors present original technique of in situ preservation of PTGs during thyroid surgery and 40-years-experience results in postoperative HPT.

Methods: Our surgical technique focuses on meticulous capsular dissection and ligation of blood vessels close to thyroid capsule. The key step is preservation of the middle thyroid, Kocher's, vein trunk, as well as vein branches that accompany posterior branch of superior thyroid artery and inferior thyroid artery trunk. The use of methylene blue dye for sentinel lymph nodes biopsy (SLNB) facilitates identification of PTGs during central neck dissection (CND), since PTGs are not colored in blue, unlike central lymph nodes.

Results: After 40 years of experience in thyroid surgery, and several thousands of preserved PTGs, a total prevalence of permanent HPT in the first author's series is less than 0.5%.

Discussion & Conclusion: This original technique of venous trunk's preservation, along with so far known surgical steps for in situ preservation of PTGs on arterial pedicle, provides good outcome for patients after total thyroidectomy, with or without CND, regarding HPT as one of the most severe complications of thyroid surgery. We find methylene blue dye useful, not only for SLNB, but also for reduction of accidental removal of PTGs.

Key words: postoperative hypoparathyroidism, thyroid surgery, surgical technique, in situ preservation, venous drainage

Clinico-pathological and molecular profile of follicular variant of papillary thyroid cancer

Amit Agarwal¹

¹ Department of Endocrine Surgery, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

Follicular variant of papillary thyroid cancer (FVPTC) has two distinct histopathological subtypes; encapsulated and infiltrative. The molecular characteristics and clinico-pathological features of both groups are entirely different. We studied 30 FVPTC (22 infiltrative and 8 encapsulated). DNA and RNA from samples were isolated. DNA was used to screen BRAF and RAS mutations by using RFLPPCR and sequencing methods, while the expressions of iodine metabolizing genes were checked from RNA by using real time PCR. Further the mutations status, expression levels of iodine metabolizing genes and clinic-pathological features of the patients were correlated with each other using statistical tools. Infiltrative subtypes showed 40.9% (9/22) BRAF mutations and none of encapsulated had BRAF mutations. Encapsulated subtypes showed 37.5% (3/8) RAS mutations while infiltrative subtypes had 4.5% (1/22). Iodine metabolizing genes were expressed significantly lower in BRAF positive than BRAF negative group. More lymph node metastasis, higher incidence of distant metastasis and a higher degree of risk were noted in infiltrative variant. Our study supports the argument that FVPTC can be separated into two subtypes; infiltrative subtype which has a molecular profile close to Conventional Papillary Thyroid Cancer, while encapsulated types have a molecular profile similar to follicular adenoma or Follicular Thyroid Cancer. Those who harbor BRAF mutations may be offered a complete thyroidectomy, because they show decreased expression of iodine metabolizing gene which confers a tendency to lose RAI avidity and further recurrence of the tumor.

Key words: papillary thyroid cancer, follicular variant, clinico-pathological profile, molecular profile

Fertility in thyroid cancer patients

Kristina Vabalayte¹, Anatoly Romanchishen¹, Nataliya Ilicheva¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Background. For patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC), the effect of radioactive iodine (RAI) therapy on gonadal and reproductive function is an important consideration.

Objective and methods. 127 children were operated on thyroid in case of DTC during 1975-2015. 87 pts were treated by RAI (1-13 times). Average age is 15 years (4-18). Histological types of DTC were papillary (69%), follicular (27%), other (4%). Average follow up period is 3 year (2-40). We analyzed effect of therapeutic RAI on sex steroid level; on ovarian function, menses, ovulation in women; sperm - in men; future fertility; pregnancy outcomes.

Results. Early side effects (during 1st week after RAI) included nausea and vomiting (29%), sialoadenitis (22%), temporal bone marrow dysfunction (6%). Late side effects included permanent salivary glands' dysfunction (2%), permanent bone marrow dysfunction (4%), lung fibrosis (5%), second tumors - leucosis, breast cancer (4%), fertility disorder (7%). Fertility was analyzed in 78 pts. Sterility (2%), amenorrhea (4%), changes in menstrual period (5%), miscarriage (4%).

Conclusion. RAI should be prescribed only for indications. Sexual cell should be cryopreserved before RAI for future pregnancy.

Key words: thyroid cancer, fertility

ОНКОФЕРТИЛИТЕТ: ДА ЛИ ЈЕ ТРУДНОЋА ПОСЛЕ ЛЕЧЕЊА РАКА ДОЈКЕ БЕЗБЕДНА? ONCOFERTILITY: IS PREGNANCY AFTER BREAST CANCER TREATMENT SAFE?

Да ли је трудноћа после лечења рака дојке безбедна? Снежана Шушњар, Весна Кесић, Ивана Божовић Спасојевић	127
Is pregnancy safe after breast cancer treatment? Snezana Susnjar, Vesna Kesic, Ivana Bozovic Spasojevic	130
Трудноћа након лечења карцинома дојке – искуство Института за онкологију и радиологију Србије Ивана Минић, Ивана Божовић Спасојевић, Снежана Шушњар	133
Pregnancy after early breast cancer treatment – experience of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia Ivana Minic, Ivana Bozovic Spasojevic, Snezana Susnjar	135

Да ли је трудноћа после лечења рака дојке безбедна?

Снежана Шушњар¹, Весна Кесић², Ивана Божовић Спасојевић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије; ² Медицински факултет у Београду, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије

Иако инциденца карцинома дојке (КД) расте са годинама живота, око 7% жена са новодијагностикованим КД млађе су од 40 година, а 2-4% млађе су од 35 година. Једно од још увек нерешених питања је да ли је млађа животна доб сама по себи лош прогностички фактор. Оно што јесте утврђено то је да је млађе животно доба удружено са нижим процентом хормон рецептор (ЕР и ПгР) позитивних КД (око 50% ЕР+ тумора код жена млађих од 35 година у односу на 70% код жена старости 40-44 године) (Bentzon N et al. *Int J Cancer* 2008;122(5):1089-94). У другој серији, која је укључила око 400 пацијенткиња, ЕР+ КД забележени су код 71% жена млађих од 45 година и 80% жена старијих од 65 година (Anders SK et al. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-30). У једној серији од око 3500 пацијенткиња показана је значајно већа учесталост троструко негативних КД код пацијенткиња млађих од 40 година и удруженост са лошијим преживљавањем без релапса болести (енгл. *RFS - relapse-free survival*) након усклађивања са биолошким типом КД, величином и хистолошким градусом тумора, нодусним статусом и модалитетом лечења (Azem H et al. *Clin Cancer Res* 2012;18:1341-51). Додатна анализа указала је на то да је код КД који настају код млађих жена постоје посебни молекуларни процеси независно од биолошког подтипа тумора, што може објаснити њихову лошију прогнозу у млађих жена. Друга ретроспективна анализа показала је да жене млађе од 35 година имају краће преживљавање без болести и укупно преживљавање у односу на старије од 35 година, нарочито код жена са туморима који су ХР-позитивни, а које нису примале адјувантну хормонску терапију (Colleoni M et al. *Ann Oncol* 2006; 17:1497-503).

Према резултатима EBCTCG (енгл. *Early Breast Cancer Trialists Colaborative Group*) мета анализе 5-годишња адјувантна примена тамоксифена смањује ризик од релапса КД и смртни исход због КД за 40% (EBCTCG. Lancet 2011;378:771–84). Ефикасност тамоксифена независна је од менопаузалног статуса, животног доба и примене адјувантне хемиотерапије. Студија ATLAS (Davies C et al. Lancet 2013;381:805-16) показала је да 10-годишња адјувантна примена тамоксифена додатно смањује морталитет од КД за 3% код пацијенткиња (19% млађих од 45 година) са ХР-позитивним КД. Резултати аТТот студије потврдили су да 10-годишња адјувантна примена тамоксифена смањује релативни ризик од релапса КД за 30% у првих 10 година, а након тога за половину, у односу на пацијенткиње које нису узимале терапију (Gray RG et al. J Clin Oncol 2013; 31 (suppl): abstr 5).

Примена LHRH (енгл. *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) агониста, као што су гoserелин, трипторелин или леупрорелин уз тамоксифен или инхибитор ароматазе испитивана је у ABCSG-12 (Gnant M et al. Lancet Oncol 2011;12:631-41), SOFT (Francis PA et al. N Engl J Med 2015;372:436-46) и TEXT (Paganì O et al. N Engl J Med 2014;371:107-18) студијама. Ове студије показале су да је стопа преживљавања без болести пременопаузних пацијенткиња са ХР-позитивним КД дијагностикованих у стадијуму I/II (T1-2, N0-3, M0) након 5 година праћења изнад 80% и без примене адјувантне хемиотерапије. Међутим, хемиотерапија је често саставни део плана адјувантног лечења пременопаузних жена са КД. У последњих неколико деценија постоји тренд код жена да прву трудноћу остварују после 30. године живота, тако да се све чешће дешава да се код младих жена дијагностикује КД пре оснивања породице, односно у тренутку када нису оствариле своје планове везане за репродукцију. Са друге стране, лечење КД може узроковати неплодност, вазомоторне симптоме због секундарне аменореје и поремећаје у сексуалној сфери, што све заједно значајно утиче и погоршава квалитет живота. Једна анкета (Partridge AH et al. J Clin Oncol 22:4174-83) је показала да страх од неплодности утиче на избор адјувантног лечења и то да више од трећине пацијенткиња мисли да трудноћа може да повећа ризике од повратка КД.

У циљу очувања фертилитета данас се користе методе криопрезервације дела оваријалног ткива и, чешће, криопрезервација јајних ћелија или ембриона након стимулације овулације, а ради прикупљања довољног броја јајних ћелија. У те сврхе користе се протоколи са тамоксифеном или инхибиторима ароматазе и сматра се да њихова примена за стимулацију овулације не повећава ризик од прогресије КД (Azim AA et al. J Clin

Oncol. 2008; 26(16):2630-5). ESMO (енг. *European Society of Medical Oncology*) препоруке које се односе на очување фертилитета код жена код којих се планира примена хемиотерапије, саветују замрзавање ембриона и ооцита (Pescatori FA et al. Ann Oncol 2013;24 (Suppl 6):vi160-vi170).

Данас располажемо са поузданијим ретроспективним подацима да трудноћа након лечења раног ХР-позитивног КД не повећава ризике од повратка КД (Azim HA et al. J Clin Oncol 2013;1:73-9). Код пацијенткиња са BRCA 1/2 штетним мутацијама које су дијагностиковане у трудноћи или које су се породиле након дијагнозе КД, није забележена разлика у 15-годишњем преживљавању у поређењу са пацијенткињама које нису затруднеле после лечења КД (91,5% према 88,6%) (Valentini A, Breast Cancer Res Treat 2013;142:177-85). Такође, није забележена разлика у здрављу новорођенчади између породиља претходно лечених од рака дојке и жена које немају дијагнозу рака дојке, али постоји повећан ризик од компликација на самом порођају, потребе да се уради царски рез, порођаја пре термина и мале тежине новорођенчета (Dalberg K et al. PLoS Med 2006;3:e336). Према савременим ставовима, саветује се дојење деце минимално 6 месеци, уколико је то могуће (Stuebe A. Rev Obstet Gynecol 2009; 2(4):222-231). Код жена код којих је урађена поштедна операција, могућност лактације зависи од близине хируршке инцизије ретромамиларном простору и последичног формирања оперативног ожиљка који пресеца изводне млечне каналиће, као и од дозе постоперативне зрачне терапије (Azim HA Jr et al. Breast 19(6):527-31). Дојење детета не повећава ризике од релапса рака дојке.

Иако имамо податке из ретроспективних студија, остају нека нерешена питања која захтевају одговор: потврда досадашњих сазнања кроз обраду података сакупљених проспективно, одговор на питање да ли су резултати досадашњих анализа одраз тзв. „ефекта здравих мајки“, прикупљање више података за пацијенткиње са ЕР-позитивним КД и питање када је безбедно затруднети после операције. Из епидемиолошких истраживања (IBCSG 43-09 студија, необјављени подаци) сазнајемо да је око 70% младих пацијенткиња у тренутку постављања дијагнозе КД забринуто због могућности смањења плодности и да је око 40% њих спремно да учествује у проспективној клиничкој студији.

Интернационална група за истраживање КД (енгл. *International Breast Cancer Study Group – IBCSG*) дизајнирала је студију која укључује пацијенткиње са ЕР-позитивним КД које су започеле адјувантну хормонску терапију након локорегионалног лечења (операција са или без постоператив-

не зрачне терапије). Студија треба да испита да ли је безбедно привремено, на две године, прекинути адјувантну хормонску терапију након 18 до 30 месеци како би се дозволила трудноћа. Након истека тог периода пацијенткиње треба да наставе са адјувантним лечењем према протоколу укупно 5 или 10 година, у зависности од ризика од релапса болести. EBCSG мета анализа (EBCSG. Lancet 2011) показала је да је 2-годишња адјувантна примена тамоксифена једнако ефикасна у смањењу инциденце релапса КД и mortalитета током прве 4 године од операције као и 5-годишња примена тамоксифена. Исто тако, 2-годишња примена тамоксифена смањује mortalитет од КД и после 5 година, само је овај ефекат мањи него код 5-годишње примене лека. ABCSG-12 студија показала је да је трогодишња адјувантна примена хормонске терапије (без хемиотерапије) ефикасна и да је 5-годишње преживљавање око 90% (свака трећа жена била је у нодус позитивној групи).

Базирано на претходно изнетим чињеницама, не очекује се да ће прекид адјувантне хормонске терапије након 18 до 30 месеци повећати ризике од релапса болести и mortalитет од КД, под условом да пацијенткиње наставе да примају адјувантну терапију према протоколу. Од 4. децембра 2014. до краја септембра 2017. године укључена је 161 пацијенткиња. Партиципира 19 центара из САД-а и Канаде, 38 из Европе, 10 центара из осталог дела света. Институт за онкологију и радиологију Србије укључио се у ову студију од априла 2017. године и активно укључује пацијенткиње.

Кључне речи: рак дојке, трудноћа, безбедност

Is pregnancy safe after breast cancer treatment?

Snezana Susnjar¹, Vesna Kesic², Ivana Bozovic Spasojevic¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia; ² Medical Faculty University of Belgrade, Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia

Although incidence of breast cancer (BC) is significantly increasing with age, 7% newly diagnosed BC patients are younger than 40 years, and 2%-4% are younger than 35 years, as well. It has not been resolved yet if younger age is an independent factor of poor prognosis. The data revealed that BCs in younger patients are associated with lower estrogen receptor (ER) positive subtypes (50% ER-positive BC in patients younger than 35 years vs. 70% in patients aged 44-49 years) (Bentzon N et al. Int J Cancer 2008;122(5):1089-94). In

about 400 analyzed BC patients ER-positive BC were confirmed in 71% of women less than 45 years and in 80% of women over 65 years (Anders CK et al. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-30). Statistically higher incidence of triple-negative BC was noticed in patients younger than 40 years and association with poorer relapse-free survival (RFS) after adjustment for breast cancer subtype, tumor size, nodal status, histological grade and treatment modality (Azem H et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18:1341-51). Additional analysis showed that BCs arising at a young age are enriched with unique molecular processes independent of BC molecular subtype that may explain their poorer prognosis. One retrospective analysis showed that women aged less than 35 years had lower disease-free survival and overall survival compared to women over 35 years, especially in those with ER-positive BC that had not been treated with adjuvant endocrine therapy (Colleoni M et al. *Ann Oncol* 2006;17:1497-503).

According to Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) meta-analysis (*Lancet* 2011; 378: 771-84), 5 years of adjuvant Tamoxifen reduced risk of BC relapse and death from BC by 40%, independently from menopausal status, age or adjuvant chemotherapy. ATLAS study showed that 10-year of adjuvant Tamoxifen additionally lowered BC mortality for 3% in patients with hormone receptor (HR) positive BCs, 19% of whom were younger than 45 years (Davies C et al. *Lancet* 2013;381:805-16). The aTTom study confirmed that 10-year of adjuvant Tamoxifen lowers the risk from BC relapse in the first 10 years for 30%, and for 50% thereafter versus w/o adjuvant therapy [Gray RG et al. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): abstr 5].

The efficacy of LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) agonists, such as Goserelin, Triptorelin and Leuprorelin, in premenopausal BC patients has been investigated in ABCSG-12 (Gnant M et al. *Lancet Oncol* 2011; 12: 631-41), SOFT (Francis PA et al. *N Engl J Med* 2015; 372:436-46) and TEXT (Pagani O et al. *N Engl J Med* 2014; 371:107-18) studies. These results showed that 5-year disease-free survival rate in patients diagnosed with stage I/II HR-positive BC exceeds 80% even w/o adjuvant chemotherapy. However, chemotherapy is often a component of adjuvant treatment in younger BC patients independently from tumor molecular subtype. In the last few decades there is a trend in women toward first delivery after age of 30 which results in younger women facing BC diagnosis before realization of their reproductive plans. On the other hand, treatment of BC may cause infertility, vasomotor symptoms and sexual dysfunction, resulting in significant deterioration of quality of life. One survey among young BC patients showed that risk of therapy-induced infertility can influence the choice of adjuvant treatment (Partridge AH et al. *J Clin*

Oncol 22:4174–83). Furthermore, about one third of women were concerned that pregnancy may increase risk of disease relapse.

Methods of cryopreservation of ovarian tissue and, more frequently, oocyte and embryo cryopreservation after ovarian stimulation are used in order to preserve fertility in women before commencing chemotherapy. Protocols with gonadotropins and tamoxifen or letrozol have been shown not to increase estradiol levels as much as standard stimulation regimens. Hence, its use is deemed not to be associated with the increased risk of BC relapse (Azim AA et al. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2630-5). According to ESMO (European Society for Medical Oncology) practice guidelines regarding fertility in women diagnosed with and treated for cancer, embryo or oocyte cryopreservation is the main method to preserve female fertility (Peccatori FA et al. *Ann Oncol* 2013;24 (Suppl 6):vi160–vi170).

There are reliable data based on retrospective studies that pregnancy in HR-positive BC survivors does not increase risk from disease relapse (Azim HA et al. *J Clin Oncol*. 2013;1:73-9). Regarding BRCA 1/2 mutations, there were no difference in 15-year survival rate between BRCA 1/2 mutation carriers diagnosed with BC during pregnancy or those who got pregnant after BC treatment and BC patients not became pregnant (91.5% vs. 88.6%) (Valentini A. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:177-85). Birth outcome after BC has not been shown to be different from that of the normal population, but increased risks of delivery complications, cesarean section, preterm birth and low birth weight were reported (Dalberg K et al. *PLoS Med* 2006;3:e336). If possible, breast feeding of minimally 6 months duration is recommended [Stuebe A. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(4):222-31]. In women with breast-conserving surgery and postoperative radiotherapy lactation is dependent on the proximity of surgery incision to retro-mammillary region and extent of postoperative scar and on the total dose of breast irradiation, as well [Azim HA Jr et al. *Breast* 19(6):527–31]. Breastfeeding does not increase risk from BC relapse.

Although there are plenty body of evidence from retrospective studies regarding safety of pregnancy after BC diagnosis, there are some issues requiring clarification: 1) need to confirm retrospectively collected data in prospectively designed studies, 2) clarification if survival analysis results regarding pregnancy after BC treatment are the consequence of so called healthy mother effect, suggesting that survivors that become pregnant are self-selected healthier group of patients with better prognosis, 3) more data on HR-positive BC and pregnancy and 4) optimal time from the BC diagnosis and conception. Survey analysis of younger BC survivors showed that more

than 70% of these women are concerned about the possibility of infertility and 40% of them are ready to participate in a prospective clinical study (IBCSG 43-09 study, unpublished data).

IBCSG (International Breast Cancer Study Group) designed a study enrolling HR-positive BC patients commencing their adjuvant endocrine therapy after locoregional treatment (radical surgery with or w/o postoperative radiotherapy). The primary goal is to investigate safety of 2-year interruption of adjuvant therapy after 18-30 months from starting it to allow for pregnancy. After 2 years, regardless of pregnancy success, patients are strongly recommended to resume their adjuvant endocrine therapy for 5-10 years, according to risk of disease relapse. EBCTCG analysis shows that 2-year of adjuvant Tamoxifen reduced the risk of disease relapse within the first 4 years from BC diagnosis at the same extent as 5-year adjuvant Tamoxifen. Similarly, 2-year of adjuvant Tamoxifen also reduced mortality from BC after year 5, but this effect was of a smaller magnitude than that of 5-year adjuvant treatment. ABCSG-12 study shows that 3-year of adjuvant combination of LHRH agonist and Tamoxifen or Letrozole w/o adjuvant chemotherapy was efficacious and 5-year DFS rate exceeded 90% (every third woman was node-positive).

Based on the above data, it is not expected that the interruption of adjuvant endocrine therapy after 18-30 months from its start would have detrimental effect on risk from BC relapse and BC mortality rate if they continue their adjuvant therapy after delivery and breastfeeding period. From December 2014 until the end of September 2017, 161 patients were enrolled. Nineteen centers from USA and Canada, 38 from Europe and 10 centers from the other parts of the world participate into the study. Institute for Oncology and Radiology of Serbia joined the IBCSG study team from April 2017 and patients are currently enrolling.

Key words: breast cancer, pregnancy, safety

Трудноћа након лечења карцинома дојке – искуство Института за онкологију и радиологију Србије

Ивана Минић¹, Ивана Божовић Спасојевић¹, Снежана Шушњар¹

¹ Клиника за медицалну онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Важно питање за велики број млађих жена након лечења карцинома дојке (КД) је да ли је трудноћа безбедна. Досадашња истраживања ука-

зују на то да трудноћа не повећава ризик од релапса основне болести, што се односи и на жене са луминалним подтипovima КД.

Методe: Ово је ретроспективно-проспективно истраживање које укључује пацијенткиње дијагностиковане у раном стадијуму болести, које су затруднеле после лечења КД. Код свих пацијенткиња учињена је радикална хируршка интервенција, а након тога лечене су адјувантном системском терапијом са или без постоперативне зрачне терапије. Анализиран је исход лечења и трудноћа код 27 пацијенткиња оперисаних у периоду од 1971. до 2011. Спроведена је дескриптивна анализа података која укључује ТНМ класификацију КД, хистолошки тип и градус тумора, статус рецептора за естроген (EP), прогестерон (PgP) и хумани епидермални фактор раста 2 (HER2). Такође, забележени су подаци о здрављу новорођенчета на рођењу (Апгар скор) и дојењу.

Резултати: Просечна старост испитиване популације била је 32 године (распон 19-38). Већина пацијенткиња дијагностикована је у стадијуму I/II [24/27 (89%)] и више од половине пацијенткиња [16/27 (59%)] имало је поштедну операцију дојке са постоперативном радиотерапијом. Хистопатолошким анализом код већине пацијенткиња потврђен је дуктални инвазивни КД [14/27(52%)], градус 2 КД код [17/27 (63%)] пацијенткиња, луминални тип тумора код 18/27 (67%), а ХЕР2 позитивни КД код 4/27 (15%) пацијенткиња. Већина пацијенткиња примала је адјувантну системску терапију: 18/27 (67%) хемиотерапију, адјувантни трастузумаб примењен је код једне пацијенткиње, док је 15/27 (56%) пацијенткиња примало адјувантну хормонску терапију са медијаном трајања од 2 године (ранга 2-5 година). Укупно је остварено 34 трудноће, од којих се једна завршила спонтаним побачајем, а забележена је једна фетална смрт услед абрупције плаценте. Просечно време од дијагнозе КД до трудноће било је 54 месеца (8-105 месеци). Рођено је укупно 32 здрава детета, а 9/27 (22%) жена дојило је децу. До сада никакве развојне аномалије нису забележене код деце. Након медијане праћења од 97 месеци (ранг 50 – 480) 7/27 (26%) пацијенткиња имало је релапс болести, преминуло је 3/27 (11%) и то, две због релапса КД, а једна због карцинома плућа.

Закључак: Иако добијени на малом броју пацијенткиња, наши резултати су у складу са литературним подацима клиничких ретроспективних студија које су анализирале исход болести у односу на трудноћу код жена које су трудноћу оствариле након спроведеног лечења раног КД.

Кључне речи: рани карцином дојке, трудноћа, безбедност

Pregnancy after early breast cancer treatment – experience of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Ivana Minic¹, Ivana Bozovic Spasojevic¹, Snezana Susnjar¹

¹ Clinic for Medical Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Background: The safety of pregnancy after breast cancer (BC) treatment is an important issue for large number of young women. Current research does not indicate that pregnancy negatively affects survival; neither increases the risk of relapse of the disease, which also applies to women with luminal BC subtypes.

Methods: This is retrospective-prospective study where patients who became pregnant after completion of treatment for early BC were analyzed. Radical surgery was performed in all patients, following adjuvant systemic therapy with or without irradiation. We included 27 patients with completed pregnancy following BC therapy between 1971 and 2011. Tumor features, such as TNM classification of BC, histological type and grades of tumors, estrogen receptor status (ER), progesterone receptor (PgR) status and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status were analyzed. Details of obstetric history, health of newborns (Apgar score) and breastfeeding were recorded.

Results: The median age at the time of BC diagnosis was 32 years (range 19-38). The most patients were diagnosed in clinical stages I/II [24/27 (89%)] and more than a half [16/27 (59%)] had breast conserving surgery followed by postoperative radiotherapy. Definitive histology, in most patients, was invasive ductal BC [14/27 (52%)]; histological tumor grade 2 had 17/27 (63%), luminal BC had 18/27 (67%), and HER2 positive BC had 4/27 (15%). Majority of patients received adjuvant systemic therapy: 18/27 (67%) chemotherapy, one patient received adjuvant trastuzumab, while 15/27 (56%) received adjuvant hormone therapy with a median duration of 2 years (ranking 2-5 years). 34 pregnancies were achieved, with one spontaneous abortion and one fetal death due to placental abruption. The average time from diagnosis of BC to pregnancy was 54 months (8-105 months). 32 healthy children were born and 9/27 (22%) women initiated breastfeeding. There have been no developmental abnormalities reported in the children up to date. After a median follow-up of 97 months (ranging from 50 to 480), 7/27 (26%) of patients

experienced disease relapse, 3/27 (11%) died, two patients due to BC and one due to lung cancer.

Conclusion: Although obtained on a small number of patients, our results are in accordance with the literature data of retrospective clinical studies investigating outcome of the BC in women who become pregnant after completion of treatment for early BC.

Key words: early breast cancer, pregnancy, safety

ПУТ КА ПЕРСОНАЛИЗОВАНОЈ РАДИОТЕРАПИЈИ PERSONALIZED RADIOTHERAPY

Предиктивни значај и потенцијална примена микро РНК у радиобиологији и радиотерапији	
Нина Петровић	139
Predictive significance and potential application of miRNA in radiobiology and radiotherapy	
Nina Petrovic	140
Биолошки фактори од значаја за одговор на радиотерапију	
Ивана Матић	141
Biological factors of significance for response to radiotherapy	
Ivana Matic	142
Персонализована радиотерапија тумора регије главе и врата	
Вукас Вујанац, Наташа Јовановић-Корда	143
Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer	
Vukas Vujanac, Natasa Jovanovic-Korda	144
Персонализована радиотерапија карцинома дојке	
Сандра Раденковић, Марко Јовановић, Јасмина Младеновић	145
Personalized radiotherapy of breast cancer	
Sandra Radenkovic, Marko Jovanovic, Jasmina Mladenovic	146
Персонализована радиотерапија карцинома ректума	
Оливера Иванов, Богдан Богдановић	147
Personalized radiotherapy in rectal cancer	
Olivera Ivanov, Bogdan Bogdanovic	149
Радиотерапија у олигометастатској болести	
Весна Плешинац Карапандзић, Предраг Петрашиновић	150
Radiotherapy in the management of oligometastatic disease	
Vesna Plesinac Karapandzic, Predrag Petrasinovic	151
Увод у VMAT технику	
Ивана Мишковић, Милан Сарић	152

54. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 54th CANCEROLOGY WEEK
„Савремена онкологија“ / “Modern Oncology“

Introduction in VMAT technique	
Ivana Miskovic, Milan Saric.....	153
Комплетна регресија након преоперативне хемиорадиотерапије карцинома ректума: новине у терапијском приступу	
Сузана Стојановић Рундић, Александар Ранковић, Весна Плешинац Карапанџић, Марко Дожић	154
Complete regression after preoperative chemoradiotherapy of rectal cancer: new treatment strategies	
Suzana Stojanovic Rundic, Aleksandar Rankovic, Vesna Plesinac Karapandzic, Marko Dozic.....	155
Предиктивни значај медијатора инфламације за акутну радијациону токсичност у болесника са карциномом простате	
Катарина Обрадовић, Весна Станковић, Татјана Станојковић, Марина Никитовић... ..	156
Predictive importance of inflammatory biomarkers for acute radiation toxicity in patients with prostate cancer	
Katarina Obradovic, Vesna Stankovic, Tatjana Stanojkovic, Marina Nikitovic	157
Улога и значај микро-РНК у глиобластомима: могућности и перспективе у мултидисциплинарном приступу и лечењу	
Александар Степановић, Даница Грујичић, Нина Петровић, Оливер Ђорђевић, Марина Никитовић	158
The role and significance of micro-RNA in glioblastomas: opportunities and perspectives in a multidisciplinary approach and treatment	
Aleksandar Stepanovic, Danica Grujicic, Nina Petrovic, Oliver Djordjevic, Marina Nikitovic	159
Изазови у лечењу епендимома дечијег узраста	
Драгана Станић, Јелена Бокун, Марија Поповић Вуковић, Ивана Мишковић, Марина Никитовић	160
Challenges in the treatment of childhood ependymoma	
Dragana Stanic, Jelena Bokun, Marija Popovic Vukovic, Ivana Miskovic, Marina Nikitovic	161
Терапија метастатског медулобластома деце	
Марија Поповић-Вуковић, Јелена Бокун, Драгана Станић, Ивана Мишковић, Марина Никитовић	162
Treatment of children with metastatic medulloblastoma	
Marija Popovic Vukovic, Jelena Bokun, Dragana Stanic, Ivana Miskovic, Marina Nikitovic	163

Предиктивни значај и потенцијална примена микро РНК у радиобиологији и радиотерапији

Нина Петровић^{1,2}

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија; ² Институт за нуклеарне науке Винча, Универзитет у Београду, Србија

МикроРНК (миРНК) молекули представљају мале некодирајуће РНК које процесом РНК интерференције доводе до транслационе репресије. миРНК су епигенетички модификатори, модулатори, регулатори генске експресије на посттранскрипционом нивоу. миРНК утишавају приближно 60% хуманих гена.

Промене у нивоима експресије миРНК имају велики значај у биологији и терапији тумора. миРНК могу представљати значајне факторе за скрининг, успостављење дијагнозе, предикцију тока и исхода болести, као и за предикцију ефикасности одговора на радио и хемиотерапију. У биологији малигних тумора разликујемо миРНК са онкогеном и тумор супресорном функцијом (онкогене миРНК утишавају и спречавају транслацију тумор супресорних гена, а тумор супресорне заустављају или одлажу транслацију онкогена). Повишен ниво одређених онкогених миРНК и смањен ниво тумор супресорних миРНК је повезан са формирањем, прогресијом и метастазирањем великог броја различитих типова и подтипова тумора. миРНК су присутне у свакој ћелији, циркулацији (циркулишуће и егзозомалне), и телесним течностима.

Предиктивни значај миРНК као што су: миР-34а, миР-34ц, миР-145, миР-182, миР-210 или миР-521, у радиобиологији, огледа се у повезаности промена у нивоима њихове експресије са радиорезистенцијом, радиосензитивношћу и радиотоксичношћу различитих туморских модела. Циркулишиће и егзозомалне миРНК се могу користити као радиосензори током примене радиотерапије и за предвиђење радиотоксичности.

Модулисањем нивоа миРНК у будућности, на основу дефинисања радиофенотипа (мерењем промена нивоа миРНК и променом нивоа експресије гена – „ген/миРНК профил“), би се могла превазићи радиорезистентност или повећати радиосензитивност тумора. миРНК профил може служити као предиктивни биомаркер за процену ризика од појаве нежељених ефеката радиотерапије, процену ризика од ране и касне токсичности код пацијената третираних радиотерапијом.

Кључне речи: микро РНК, радиотерапија, радиобиологија

Predictive significance and potential application of miRNA in radiobiology and radiotherapy

Nina Petrovic^{1,2}

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² University of Belgrade, Vinca Institute of Nuclear Sciences, Belgrade, Serbia

Micro RNA (miRNA) molecules are small non-coding RNAs, epigenetic modulators of gene expression at the post-translational level. microRNA silence approximately 60% of all human genes.

Changes in the levels of expression of miRNAs have great significance in tumor biology and therapy. miRNA may serve as significant factors for screening, diagnosis, and prediction of the course and outcome of the disease, as well as to predict the effectiveness of the response to the radio and chemotherapy.

Elevated levels of specific oncogenic miRNAs and reduced levels of tumor suppressor miRNA is associated with formation, progression and metastasis of a large number of different tumors types and subtypes. miRNAs are present in each cell, circulation (circulating and exosomal), and body fluids, as well.

Predictive significance of miRNAs, such as, miR-34a/34c/145/182/210/521, in radiobiology, is reflected in the connection of changes in the levels of their expression with radioresistance, radiosensitivity, and radiotoxicity. Circulating and exosomal miRNAs can be used as radiosensors during the application of radiotherapy, and can be used for radiotoxicity prediction.

Modulating the level of microRNAs in the future, on the basis of defining radiophenotype (by measuring the change in the levels of microRNAs, and changes the level of gene expression ('gene/miRNA signature'), could be used

to overcome radioresistance or increase the radiosensitivity of various tumors within individual patients. miRNA signature can serve as predictive biomarker for the evaluation of risk of occurrence of the side effects of radiotherapy, and estimation of the risk of early and late toxicity in patients treated with radiotherapy.

Key words: micro RNA, radiotherapy, radiobiology

Биолошки фактори од значаја за одговор на радиотерапију

Ивана Матић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Одговор малигног тумора на радиотерапију зависи од укупне дозе зрачења и дозе по фракцији, као и од молекуларног профила малигног тумора. Најзначајнији биолошки фактори од значаја за антитуморски ефекат радиотерапије су кинетика раста тумора и пролиферације туморских ћелија, број клоногених ћелија, хипоксија и унутрашња радиосензитивност.

Кинетика раста малигног тумора и пролиферације малигнућих ћелија је битан биолошки фактор за предикцију клиничког исхода радиотерапије. Брзопролиферишуће малигне ћелије су резистентне на зрачење и показано је да што је већи број ћелија које брзо пролиферишу, већа је вероватноћа да ће тумор бити радиорезистентан. Додатно, присуство већег броја клоногених ћелија у тумору пре почетка зрачења доводи до повећања ризика за појаву радиорезистенције. Хипоксија тумора има значајну улогу у прогресији тумора и резистенцији на радиотерапију. Што је већи број хипоксичних ћелија у тумору, већа је радиорезистентност тумора. Унутрашња радиосензитивност представља одговор ћелије на зрачење и зависи од интегритета саме ћелије, односно способности да детектује и поправи оштећења ДНК настала зрачењем, али зависи и од интерћелијске комуникације и одговора ћелије на факторе раста. Поправка оштећења ДНК представља важан фактор који утиче на индивидуалну осетљивост на радиотерапију. Стога је испитивање маркера поправке оштећења ДНК од значаја за идентификацију пацијената који имају дефекте у репарацији оштећења ДНК и који самим тим имају висок ризик од појаве токсичности током радиотерапије. С обзиром да је 70% индивидуалних разлика у осетљивости пацијената на радиотерапију генетички детермини-

сано, идентификација полиморфизама појединачних нуклеотида у генима који су укључени у поправку оштећења ДНК, антиинфламаторни одговор, као и у генима који кодирају антиоксиданте могла би да буде важна за предикцију радиосензитивности. Интеграција клиничких, физичких и биолошких фактора је од кључног значаја за оптимизацију радиотерапије за сваког пацијента.

Кључне речи: кинетика раста тумора, хипоксија, радиосензитивност

Biological factors of significance for response to radiotherapy

Ivana Matic¹

¹ Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Response of malignant tumor to radiation therapy depends on the total radiation dose, dose per fraction, and molecular profile of the tumor. The most important biological factors determining the anticancer effect of radiotherapy are kinetics of tumor growth and proliferation of cancer cells, number of clonogenic cells, hypoxia, and intrinsic radiosensitivity.

Kinetics of malignant tumor growth and proliferation of cancer cells represents significant biological factor for prediction of clinical outcome of radiotherapy. Highly proliferative cancer cells are resistant to radiation; the higher number of rapidly proliferating cancer cells within a tumor is shown to be associated with increased probability of tumor radioresistance. Additionally, the presence of increased number of clonogenic cells within a tumor before radiotherapy initiation is connected with a higher risk for developing radioresistance. Tumor hypoxia plays a significant role in tumor progression and development of resistance to radiation therapy. The enhanced tumor radioresistance is related to increased number of hypoxic cancer cells. Intrinsic radiosensitivity represents the cell response to radiation exposure and is dependent on cellular integrity, i.e. depends on the cell ability to detect and repair DNA damage, intercellular communication and cell response to growth factors. Repair of radiation-induced DNA damage is important factor that influences the individual sensitivity to radiotherapy. Therefore, examination of markers of DNA damage repair may be significant for identification of patients who have defects in DNA repair pathways and are at high risk of developing toxicity during radiotherapy. It is considered that approximately 70% of

individual differences in radiosensitivity are genetically determined. For that reason, identification of single nucleotide polymorphisms in genes involved in DNA-damage repair, anti-inflammatory response and gene coding for anti-oxidants, may be significant for prediction of individual radiosensitivity. Integration of clinical, physical and biological factors is of crucial significance for radiotherapy optimization.

Key words: kinetics of tumor growth, hypoxia, radiosensitivity

Персонализована радиотерапија тумора регије главе и врата

Вукач Вујанац¹, Наташа Јовановић-Корда¹

¹ Клиника за радиолошку онкологију и дијагностику, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Радиотерапија има значајну улогу у лечењу тумора регије главе и врата и примењује се самостално или у комбинацији са хирургијом и хемиотерапијом. Комплексност радиотерапије тумора ове регије условљена је блискошћу важних структура и органа од којих је велики број од виталног значаја: дисање, гутање, говор, вид, слух, саливацију и козметски интегритет.

Радиотерапија се традиционално заснива на стадијум-зависној стратегији, што подразумева да су углавном сви пацијенти са истим ТНМ стадијумом болести третирани једнако. Тенденција развоја како онкологије уопште тако и радиотерапије је тзв. персонализовани приступ који подразумева различито радиотерапијско тј. онколошко лечење сваког појединачног пацијента тј. канцера.

Радиокурабилност тумора зависи од биологије (радиосензитивности), волумена тумора, стадијума проширености, толеранције околног здравог ткива, општег стања пацијента.

Персонализован приступ у радиотерапији омогућен је развојем савремених имицинг модалитета. Тако је применом функцијског МРИ као и ПЕТ/ЦТ могуће диференцирати како радиосензитивна тако и радиорезистентна подручја у оквиру истог тумора и следствено извршити прилагођавање планиране дозе зрачења. Адаптивна радиотерапија подразумева модификовање плана зрачења новонасталим имицинг информацијама у току самог зрачног третмана у циљу ескалације туморске дозе и смањења укупне дозе на околна здрава ткива.

Радиогеномика представља биолошки-базирану стратегију која се квантификује преко тзв. индекса радиосензитивности-молекуларног параметра генске експресије добијеног из узорка тумора а на основу којег би се планирала геномски прилагођена радиотерапијска доза.

Имајући у виду достигнућа и напредак савремене имицинг дијагностике, генетике и молекуларне биологије тумора, еру емпиријског одређивања радиотерапијске дозе и режима фракционисања потребно је заменили персонализованим приступом.

Кључне речи: канцер главе и врата, персонализована радиотерапија, имицинг, радиогеномика

Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer

Vukac Vujanac¹, Natasa Jovanovic-Korda¹

¹ Clinic for Radiation Oncology and Diagnostics, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Radiotherapy plays an important role in the treatment of head and neck tumors and is administered alone or in combination with surgery and chemotherapy. The complexity of tumor radiotherapy in this region is conditioned by the closeness of important and vital structures and organs.

Radiotherapy is traditionally based on a stage-dependent strategy. The tendency in radiotherapy development is personalized approach that implies a different radiotherapy and oncological treatment of each individual patient or cancer.

Radiocurability of the tumor depends on biology (radiosensitivity), tumor volume, stage of extension, tolerance of surrounding healthy tissue, general condition of the patient.

Personalized approach in radiotherapy is enabled by the development of modern imaging modalities. Thus, with the use of functional MRI as well as PET / CT, it is possible to differentiate both radiosensitive and radioresistant areas within the same tumor and consequently adjust the planned radiation dose. Adaptive radiotherapy involves modifying the radiation plan by providing new information during the treatment in order to escalate the tumor dose and reduce the overall dose to surrounding healthy tissue.

Radiogenomics is a biological-based strategy that is quantified through the so-called radiosensitivity index – a molecular parameter of gene expres-

sion obtained from the tumor sample, on the basis of which a genomically-adjusted radiotherapeutic dose would be planned.

Taking into account the achievements and progress of the contemporary diagnostic imaging, genetics and molecular biology, it is necessary to replace the empirical determination of radiotherapy dosage and fractionation regimes by the personalized approach.

Key words: head & neck cancer, personalized radiotherapy, imaging, radiogenomics

Персонализована радиотерапија карцинома дојке

Сандра Раденковић¹, Марко Јовановић¹, Јасмина Младеновић¹

¹ Сектор за радиолошку онкологију и дијагностику, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Радиотерапија (РТ) дојке након поштедне хирургије и након мастектомије код пацијената са повећаним ризиком за релапс болести се сматра стандардном терапијом за већину жена са раним и локализованим карциномом дојке. Опште је познато да адјувантна РТ смањује ризик за појаву лока-регионалног рецидива. Ипак, у данашњем адјувантном лечењу пацијенткиња са раним карциномом дојке непотребни третман представља значајан проблем. РТ као куративна терапија је еволуирала у последњих 15 година од једне врсте третмана који одговара свим пацијентима, до персонализоване терапије прилагођене ризику, узимајући у обзир биологију тумора и проширеност болести.

Дански и British Columbia трајали идентификовали су групу пацијенткиња са локално узнапредовалим туморима (Т3-4 Nx или ТxN+) које су након мастектомије имале зрачну терапију, а која је довела до продужења преживљавања. Потврђено је да су пацијенткиње са 4 или више позитивних лимфних чворова имале бенефит од зрачне терапије у виду дужег преживљавања. Поред тога, нове студије су показале да пацијенткиње са једним до три позитивна лимфна чвора такође имају бенефит од зрачне терапије, посебно пацијенткиње са високо ризичним туморима (градус 3, лимфоваскуларна инвазија, тумори негативни на хормонске и ХЕР2 рецепторе, ХЕР2 позитивни тумори, млађе пацијенткиње). Радиотерапија након мастектомије се не препоручује код пацијенткиња са Т1-2N0 туморима, међутим код пацијенткиња са Т3N0 туморима и присутним фактори-

ма ризика као што су велики тумори, младе пацијенткиње, висок градус, троструко негативни тумори, примена РТ може ипак имати користи. Радиотерапија дојке након поштедне хирургије може бити изостављена код старијих пацијенткиња са T1N0, ER позитивним и ХЕР2 негативним туморима. Фракционисана радиотерапија дојке (50 Gy у 25 фракција) је адекватан радиотерапијски режим за већину пацијенткиња након поштедне операције дојке. Хипофракционисани радиотерапијски режим (42.4 Gy у 16 фракција) је испитиван и показано је да има исти ефекат лечења у локалној контроли и токсичност као и конвенционални фракционисани режим. Акцелерисано парцијално зрачење дојке у виду интраоперативне РТ, брахитерапије или транскутане РТ, представља такође опцију зрачне терапије код постменопаузних болесница са ниским ризиком (T1, No, Ro, хормон рецептор позитивни, не-лобуларни карциноми). Подаци показују да различити биолошки подтипови карцинома дојке, показују различити одговор на РТ. Такође, скорашње студије су идентификовале молекуларне генске записе који предвиђају клинички бенефит од примене РТ у карциному дојке.

Будуће студије би требало да користећи биолошке карактеристике тумора, издвоје групу пацијенткиња са ниским ризиком за појаву локалног рецидива код којих би се избегла примена РТ без утицаја на преживљавање, као и групу са високим ризиком код које би се разматрала ескалација радиотерапије.

Кључне речи: персонализована терапија, карцином дојке, радиотерапија

Personalized radiotherapy of breast cancer

Sandra Radenkovic¹, Marko Jovanovic¹, Jasmina Mladenovic¹

¹ Department of radiation oncology and diagnostics, Institute of oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Radiation therapy (RT) to the breast after breast conserving surgery (BCS) and after mastectomy in high risk patients is considered as standard care for most women with early and localized, non-metastatic breast cancer. It is generally known that adjuvant RT decreases the risk of loco-regional recurrence. However, over-treatment represents a significant issue in adjuvant management of breast cancer. RT in the curative setting has evolved over the past 15 years, from one size fits all approach to a personalized, risk-

adapted treatment, taking into account the biology of the tumor and extent of disease.

The Danish and British Columbia trials identified patients with locally advanced tumors (T3-4Nx or TxN+) for whom survival benefit was achieved by postmastectomy RT. It has been confirmed that patients with four or more positive nodes have benefit from RT in terms of overall survival. However a recent study shows that patients with one to three positive nodes also have benefit, particularly patients with high risk tumors (G3, lymphovascular invasion, triple negative tumors, HER2 positive patients, younger age). PMRT should be avoided in T1-2N0 patients, but for patients with T3N0 category with risk factors such as large tumors, young age, high grade, triple negative, RT may still show a benefit. Radiotherapy after breast conserving therapy may be omitted for elderly patients with T1N0, ER positive and HER2 negative tumors. Fractionated whole breast radiotherapy (WBRT) of 50Gy in 25 fractions is adequate approach for most patients after BCS. Hypofractionated WBRT (42.4Gy in 16 fractions) is investigated and it has been shown that it has same effectiveness and toxicity in local tumor control as conventional fractionated RT. Accelerated partial breast irradiation (APBI) using intra-operative RT, brachytherapy or external beam RT is also an option for postmenopausal patient with low risk tumors (T1No, R0 resection, hormone receptor positive, non-lobular histology). Some evidence suggests that different biologic subtypes of breast cancer demonstrate different responses to RT. Also, recent studies identified molecular signatures to predict clinical benefit from RT in breast cancer.

The future studies using tumors biology characteristics should identify patients with low risk of local recurrence and therefore radiotherapy can be avoided without affecting overall survival, or with high risk, suggesting the treatment escalation in this group.

Key words: personalized therapy, breast cancer, radiotherapy

Персонализована радиотерапија карцинома ректума

Оливера Иванов¹, Богдан Богдановић¹

¹ Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија

Радиотерапија представља један од најефективнијих модалитета лечења карцинома и заузима централно место у контроли локализоване бо-

лести. У протеклој декади, радијациона онкологија је доживела значајан технолошки напредак паралелно са напретком у коришћењу биолошке терапије као начина оптимизације ефекта радиотерапије. Преоперативна (хемио)радиотерапија је постала стандард у лечењу локално узнапредовалог карцинома ректума. Дејство јонизујућег зрачења на карцином ректума има посебан значај, с обзиром на чињеницу да чак до 50% пацијената постиже комплетан клинички одговор на (хемио ± таргет) радиотерапију. Одређивање молекуларних, метаболичких, и имиџинг маркера предикатора одговора на ирадијацију представља суштину студија које испитују комбиновану таргет терапију и зрачење. Ангиогенеза и сигнални путеви имају критичну улогу у агресивном понашању тумора. У протеклом периоду, додавањем биолошке терапије као што су бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб уз цитотоксичну хемиотерапију, постигнуто је повећано преживљавање пацијената од колоректалног карцинома. На основу доказа о позитивном ефекту цетуксимаба код метастатске болести намеће се оправданост испитивања ефекта овог агенса у комбинацији с неoadјувантном радиотерапијом и хемиотерапијом карцинома ректума. Спроведене студије фазе I и II су показале да је комбиновање цетуксимаба са неoadјувантном радиотерапијом и хемиотерапијом безбедно, али нема података о томе да ли се постиже бољи одговор тумора или downstaging у поређењу са стандардним протоколом хемиоирадијације. Студије фазе III нису показале бенефит у локалној контроли или преживљавању али је повећана токсичност терапије. Комбиновање бевацизумаба са хемиоирадијацијом и хемиотерапијом у неoadјувантном лечењу карцинома ректума се показало као безбедно у студијама фазе I и II. Такође, у току су студије које испитују и дејство других терапеутика као радиосензитајзера и чији резултати ће допринети персонализацији радиотерапије. Напредак у конформалности радиотерапије има значајну улогу у смањивању токсичности терапије генерално. Интензитет-модулисана и сликом вођена радиотерапија омогућавају одличну поштеду бешике и црева и остављају простора за повећање токсичности услед комбиновања са биолошком терапијом. Улога брахитерапије у лечењу карцинома ректума добија на значају и интензивно се испитује. Велики број студија које су у току и испитују све наведене ефекте омогућиће персонализацију и индивидуализацију терапије карцинома ректума и примену радиотерапије на високом нивоу квалитета и у складу са савременом клиничком праксом.

Кључне речи: радиотерапија, карцином ректума, биолошка терапија

Personalized radiotherapy in rectal cancer

Olivera Ivanov¹, Bogdan Bogdanovic¹

¹ Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

Radiotherapy remains one of the most effective treatment modality in cancer and has a central role in controlling localized disease. In the past decade, radiation oncology has undergone significant development in technological aspect in line with advances in integration of targeted drugs for biological optimisation of radiation effects. In locally advanced rectal cancer preoperative chemoradiation and radiotherapy have become accepted as the standard of care. Ionizing radiation effect on rectal cancer has an special impact, due to the fact that up to 50 % of patient achieve complete clinical response after (chemo ± target) radiotherapy. The identification of molecular, metabolic and imaging markers of treatment response is main issue in clinical trials to evaluate combined targeted therapeutics and radiation. Angiogenesis and signaling pathways play critical role in tumor's aggressive behavior. Recently, after adding targeted therapy such as bevacizumab, cetuximab and panitumumab to cytotoxic chemotherapy, survival of patients with colorectal cancer has been prolonged. Based on the positive data in metastatic colorectal cancer and synergy with radiation therapy seen in preclinical models, there is a strong rationale to combine cetuximab with neoadjuvant radiation therapy and chemotherapy in rectal cancer. Studies have showed the results of current phase I or II that cetuximab can be safely combined with radiation therapy and chemotherapy in the neoadjuvant setting but it is not clear does cetuximab results in enhanced tumor responses or downstaging compared with contemporary chemoradiation approaches. Results from phase III trials do not show improvement in local control or survival, nevertheless an increased toxicity. Phase I/II trials have demonstrated that bevacizumab can be safely combined with neoadjuvant radiation therapy and chemotherapy in rectal cancer patients. There are several on-going trials investigating a few therapeutics as potential radiosensitizers, and these results will provide further personalization in radiotherapy. Advances in radiation treatment conformality play important role in decreasing treatment toxicity in generally. Intensity modulated and image-guided radiotherapy provide excellent sparing of bladder and intestines and make space for toxicity disadvantages of targeted therapy combined with radiation. The impact of brachytherapy in rectal cancer treatment is increasing and it is under investigation. Increasing number of studies investigating above mentioned will provide personaliza-

tion and individualisation in rectal cancer treatment and keep the radiation oncology on the highest level of evidence within existing clinical practice.

Key words: radiotherapy, rectal cancer, target therapy

Радиотерапија у олигометастатској болести

Весна Плешинац Карапанџић^{1,2}, Предраг Петрашиновић¹

¹ Клиника за радиолошку онкологију и дијагностику, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија; ² Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд, Србија

Олигометастатска болест се дефинише као стање између локорегионално ограничене и проширене метастатске болести у коме су метастазе ограничене у броју и локализацији. Концепт подразумева да радикални локални начини лечења у овом случају могу имати ефекта. Хируршке студије су показале бенефит од метастазектомија код оваквих пацијената. Радиотерапија се у лечењу метастатске болести до сада примењивала углавном у палијативном приступу али је развојем нових технологија у виду стереотактичке радиотерапије (СБРТ) омогућена испорука аблативне дозе зрачења уз истовремену поштеду околних здравих органа.

СБРТ представља врсту транскутане радиотерапије која се користи за врло прецизну испоруку високих доза зрачења на екстракранијалне лезије, у једној или малом броју фракција. Студије о примени СБРТ у метастатској болести су анализирале лечење метастаза на различитим локализацијама које потичу од различитих примарних тумора, лечење метастаза у једном органу, као што су плућа или јетра, или лечење метастаза са фокусом на један хистолошки тип тумора. Резултати показују да је могуће постићи високу стопу локалне контроле лечених метастаза од око 80% уз ниску токсичност. Идентификовани фактори који утичу на резултате лечења су хистологија примарног тумора (карцином дојке са најбољом прогнозом), време до појаве метастаза (дуже време – бољи резултати лечења), број и величина метастаза (већи бенефит код 1–3 метастазе и малих метастаза) као и примењена доза зрачења. Salama и сарадници су показали стопу локалне контроле од 100% код пацијената са метастазама различитих локализација и порекла примарног тумора лечених са 48 Gy у 3 фракције у поређењу са 45,7% код оних лечених са 24 Gy у 3 фракције.

Истраживања подржавају примену СБРТ у лечењу пацијената са олиго-метастатском болешћу. Даља истраживања су потребна како би се доказао дуготрајан бенефит од СБРТ, одредио најбољи режим лечења и побољшала селекција пацијената са олигометастатском болешћу који су најподобнији за примену СБРТ, уз потенцијално одређивање молекуларних маркера одговора на терапију.

Кључне речи: олигометастазе, стереотакса, радиотерапија

Radiotherapy in the management of oligometastatic disease

Vesna Plesinac Karapandzic^{1,2}, Predrag Petrasinovic¹

¹ Clinic for Radiation Oncology and Diagnostics, Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Oligometastases are defined as a disease state between locoregionally confined and widely metastatic cancer in which metastases are limited in number and location. The concept implies that radical local treatment may be effective in such cases. Surgical studies have demonstrated the benefit of metastasectomy in patients with oligometastases. In the treatment of metastases radiotherapy has been used mainly as a palliation, but new technological advancements in the form of stereotactic body radiotherapy (SBRT) now enables delivery of truly ablative radiation doses while minimising irradiation of the normal tissues.

SBRT is an external beam radiotherapy used to deliver high radiation dose very precisely to an extracranial lesions within the body, as a single dose or a small number of fractions. Studies on the use of SBRT in metastatic disease have analyzed the treatment of metastases in various locations or primary tumor types, those in which a single metastatic site is treated, such as the lungs or liver, or those with a focus on one histological type of tumor. The results show that it is possible to achieve high local control rates of the treated metastases of about 80% with low toxicity. Identified factors affecting treatment results are the histology (breast cancer with the best prognosis), disease-free interval (longer time until the onset of metastases—greater benefit), the number and size of metastases (greater benefit in 1–3 metastases and small metastases) and delivered radiation dose. Salama et al. demonstrated a treated metastases control rate of 100% in patients with metasta-

ses of different locations and primary tumor types treated with 48 Gy in 3 fractions compared to 45.7% in those treated with 24 Gy in 3 fractions.

Researches support the use of SBRT in the treatment of patients with oligometastatic disease. Further studies are required to establish a long-term benefit from SBRT, determine the best treatment regimen and improve patient selection for the application of SBRT, with the potential development of treatment response molecular markers.

Key words: oligometastases, stereotactic, radiotherapy

Увод у VMAT технику

Ивана Мишковић¹, Милан Сарић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Напредну верзију ИМРТ технике зрачења само једним ротирајућим пољем (класичних димензија, за разлику од томотерапије и СРТ) зовемо *запремински модулисано ротационом терапијом (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)*. Ротационе технике модулисаног интензитета су се спроводиле на конвенционалним (ИМРТ) линеарним акцелераторима, све док нису остварени виши технолошки захтеви, које је поставио математички алгоритам за оптимизацију VMAT плана (K. Otto, 2007). Новоразвијени метод прогресивног секвенционирања, условљен дефиницијом VMAT, део је DAO и *Arc-sequencing* алгоритама оптимизације које користе модерни системи за планирање радиотерапије.

Што се акцелератора тиче, појачана динамика мултилисних колиматора је обезбедила њихово брже кретање у току зрачења, и са већим убрзањем. Гентри синхронизовано ротира сада променљивом угаоном брзином. Новину представља и могућност промене брзине дозе ради модулисања интензитета поља без прекида зрачења. Већа је средња брзина дозе, док максимална вредност брзине дозе премашује 1000 MU/мин одн. 2000 MU/мин за фотонска поља номиналних напона 6 одн. 10 MV. Овоме доприноси изостављање равнајућег филтра на путу фотона који напуштају секундарни колиматорски систем. Дозна дистрибуција се, тако, обликује снопом фотона нехомогеног интензитета, доминантног по централној оси. Данас се опција изостављања равнајућег филтра (*FFF*, од *Flattening filter free*) подразумева код VMAT акцелератора.

Додатно скраћење трајања РТ третмана, врло значајно у пракси, одражава се на конформнију имобилизацију пацијента, већу прецизност и дозну покривеност, бољу искоришћеност радног времена апарата и др. Број испоручених мониторинских јединица VMAT плана у просеку износи око 65% од одговарајућег броја МУ ИМРТ плана, на истој машини. Студије поређења РТ планова више конформалних техника су показале висок ниво конформалности VMAT дозних дистрибуција са једним и/или два ротирајућа поља.

Имплементација VMAT технике захтева пажљиво планирање, поставку и проверу квалитета опреме. Резултати спровођења терапије VMAT техником директно зависе од тачности, ефикасности, нивоа безбедности и од применљивости свих аспеката ове технологије.

Кључне речи: VMAT, оптимизација ротајућег поља, променљива брзина дозе

Introduction in VMAT technique

Ivana Miskovic¹, Milan Saric¹

¹ Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Advanced variation of IMRT technique delivered in single arc beam (with classic aperture, contrary to tomotherapy and SRT) has termed *Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)*. Arc intensity modulated techniques was performing on conventional (IMRT) linear accelerators, until new technological solutions accomplished, imposed by mathematical optimization algorithm for VMAT (K. Otto, 2007). Novel method of progressive sequencing, implied by VMAT definition, is incorporated into *DAO* and *Arc-sequencing* algorithms, which we use in modern treatment planning systems.

About accelerators, strengthened dynamics of multileaf collimator system provides faster and more non-uniform leaf movement during radiating. It is synchronized with gentry rotation whose angular velocity is no more time-independent. Important new moment in VMAT is variable dose rate, which provides dose intensity modulating for continuous radiation. The average value of dose rate is higher. For nominal X6MV beam, dose rate maximum can reach more than 1000 MU/min, and for X10MV – more than 2000 MU/min. This is contributed by FFF (*Flattening filter free*) technology, ie. omitting of flattening filter absorption on the way of photons exiting from the secondary collimator system. So, therapy dose modulates by forward-peaked beam profile. Today, FFF technology is required option in VMAT machines.

VMAT technique reduces treatment time, so important in practice. This reflects to increased comfort when patient positioning, higher dose coverage precision, better efficiency of machine working time, and more. The number of delivered monitor units in typical VMAT plan is, in average, about 65% of MU number in traditional IMRT plan, on the same RT machine. Plan comparison studies for various conformal RT techniques showed that dose distributions made for VMAT, with one or two arcs, are highly conformal.

Implementation of VMAT technique requires serious planning, set-up process and equipment commissioning. Results achieved by VMAT are direct consequences of accuracy, efficiency, safety level and applicability of different technique aspects.

Key words: VMAT, arc beam optimisation, variable dose rate

Комплетна регресија након преоперативне хемиорадиотерапије карцинома ректума: новине у терапијском приступу

Сузана Стојановић Рундић^{1,2}, Александар Ранковић¹, Весна Плешинац Карапанџић^{1,2}, Марко Дожић¹

¹ Служба радиотерапије, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија; ² Медицински факултет Универзитета у Београду, Србија

Неoadјувантна хемиорадиотерапија (ХРТ) уз одложену (6-8 недеља) тоталну мезоректалну ексцизију (ТМЕ) представља тренутно стандард у лечењу локално узнапредовалог карцинома ректума (ЛУКР). Кроз студије је утврђено да примена ХРТ поред мањег броја компликација, у поређењу са постоперативном адјувантном терапијом, доприноси значајном downstaging-у и downsizing-у болести. Процент комплетне регресије (КР) тумора постиже се у 15 до чак 30 % оболелих. Такође, кроз студије је утврђено да је појава КР повезана са бољом локалном контролом болести, дужим преживљавањем без знакова болести (ДФС), као и бољим свеукупним преживљавањем (ОС). Данас постоји неколико дилема о даљем терапијском приступу пацијената са добрим одговором на преоперативну ХРТ. Главна дилема код постојања клиничке КР (кКР) је да ли у наставку лечења приступити ТМЕ, која може направити значајан коморбидитет (перманентна колостома, фекална инконтиненција, сексуална и уринарна дисфункција), или само клинички пратити пацијента на чешћим контролама („watch and

wait“ приступ). Све је више доказа да „watch and wait“ приступ не компромитује ОС и ДФС код оболелих од карцинома ректума након примењене ХРТ и постигнуте КР. Још једно од главних питања је које је оптимално време одлагања хирургије да би се евентуално постигао КР тумора. Неке студије су показале да се одлагањем ТМЕ 10-11 недеља након завршетка ХРТ постиже највећи проценат КР, као и да нису утврђене разлике у ОС и ДФС уколико се пацијенти оперишу и након 12 недеља од спроведене преоперативне ХРТ. Најновија истраживања спроводе се у циљу неоперативног приступа у лечењу ЛУКР, као и утврђивању молекуларних маркера у предикцији КР на неoadјуванту ХРТ.

Кључне речи: преоперативна хемиоротирапија, комплетни одговор, карцином ректума, watch and wait

Complete regression after preoperative chemoradiotherapy of rectal cancer: new treatment strategies

Suzana Stojanovic Rundic^{1,2}, Aleksandar Rankovic¹, Vesna Plesinac Karapandzic^{1,2}, Marko Dozic¹

¹ Department of Radiotherapy, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

The neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) with postponed (6-8 weeks) total mesorectal excision (TME) represents, nowadays, a standard in the treatment of the locally advanced rectal cancer (LARC). Studies have shown that the use of CRT is followed by fewer complications, compared to the post-operative adjuvant therapy, and contributes to a considerable down-staging and down-sizing of LARC. Complete regression (CR) of the tumor is accomplished in 15 to even 30% of patients. It was also determined that the appearance of CR is associated with better local control of the disease, longer disease-free survival (DFS), and increased overall survival (OS). Today, there are several dilemmas about the further therapeutic approach with patients who achieve CR to the preoperative CRT. The main dilemma, when the clinical CR (cCR) is present, is whether to apply TME in the course of treatment, which can constitute significant co-morbidity (permanent colostomy, fecal incontinence, sexual and urinary dysfunction) or just carefully survey the patient on more frequent controls (“watch and wait” approach). There is an increasing amount of evidence that “watch and wait” approach does not compromise OS and

DFS for the patients with LARC who achieve cCR after they complete neoadjuvant CRT. One of the main questions is what the optimum time of delaying surgery is to achieve CR. Some studies have shown that by delaying TME for 10-11 weeks, after completing the CRT, the maximum percent of CR is achieved. Also, no differences were found in the OS and DFS if the patients were operated even 12 weeks after the completion of preoperative CRT. The latest research is performed for the purpose of non-operative management in the treatment of LARC, as well as for establishing molecular markers that can predict CR on neoadjuvant CRT.

Key words: preoperative chemoradiotherapy, complete response, rectal cancer, watch and wait

Предиктивни значај медијатора инфламације за акутну радијациону токсичност у болесника са карциномом простате

**Катарина Обрадовић¹, Весна Станковић¹, Татјана Станојковић¹,
Марина Никитовић^{1,2}**

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија;

² Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Радиотерапија има значајну улогу у мултидисциплинарном лечењу пацијената са карциномом простате. Клиничке студије показују да током радиотерапије долази до развоја инфламаторног одговора праћеног повећањем нивоа проинфламаторних цитокина, што може довести до развоја акутне радијационе токсичности.

У до сада објављеним радовима потенцијални фактори предикције за развој акутне радијационе токсичности су: IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ . Показана је веза између нивоа цитокина IL-1, IL-2, IL-6 и IFN- γ у серуму пацијената са карциномом простате током радиотерапије и вероватноће развоја акутне гастроинтестиналне и генитоуринарне токсичности. Студије су показале да током радиотерапије долази до повећања концентрације IFN- γ и IL-6. Разлика у концентрацији наведених цитокина пре и у току радиотерапије, статистички је значајна код простатектомисаних пацијента, док код пацијената код којих се спроводи радикална зрачна терапија, нема статистички значајне разлике. Нађена је и статистичка повезаност између повише-

них концентрација IL-2 и развоја гастроинтестиналне токсичности, односно IL-1 и развоја генитоуринарне токсичности.

У Институту за онкологију и радиологију Србије започета је проспективна студија у кохорти пацијената са карциномом простате који се лече зрачном терапијом (радикалном или постоперативном), а да претходно нису добијали хормонску терапију. У серуму пацијената се одређује ниво цитокина пре почетка радиотерапије, у току терапије и месец дана након радиотерапије. Циљ испитивања је утврђивање повезаности промене нивоа цитокина у циркулацији и развоја акутне радијационе токсичности. Анализа нивоа цитокина врши се Elisa тестом, а градирање акутне токсичности помоћу RTOG/EORTC скале.

Утврђивање везе између радиотерапије, инфламаторног одговора и акутне радијационе токсичности отвара нова поља истраживања у радиобиологији тумора доводећи до даљег развоја индивидуализованог приступа радиотерапији.

Кључне речи: карцином простате, медијатори инфламације, акутна радиотерапијска токсичност

Predictive importance of inflammatory biomarkers for acute radiation toxicity in patients with prostate cancer

Katarina Obradovic¹, Vesna Stankovic¹, Tatjana Stanojkovic¹, Marina Nikitovic^{1,2}

¹ Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Radiotherapy plays a significant role in the multidisciplinary treatment in patients with prostate cancer. Clinical trials report that inflammatory response with increased level of proinflammatory cytokines can be developed during radiotherapy, which can lead to the acute radiation toxicity.

In studies that were published, potential predictive factors for development of acute radiation toxicity are IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ . The association between serum levels of IL-1, IL-2, IL-6 and IFN- γ during radiotherapy in patients with prostate cancer and probability of acute gastrointestinal and genitourinary toxicity has been reported.

Studies have shown a significant increase serum level in IFN- γ and IL-6 during radiotherapy. The difference in IFN- γ and IL-6 level before versus dur-

ing radiotherapy is significant for the prostatectomy group, whereas for the definitive radiotherapy group the differences were not significant. There is also shown association between increased IL-2 and IL-1 expression and increased probability of acute gastrointestinal and genitourinary toxicity, respectively.

A prospective cohort study of prostate cancer patients treated with radiotherapy (radical and postoperative), without prior hormonal therapy is ongoing at Institute for oncology and radiology of Serbia. Level of cytokine concentration in serum of patients before treatment, several times during treatment and one month after radiotherapy is determined. The primary aim of this investigation is elucidation of association between the change in cytokine serum levels and development of acute radiation toxicity. Serum cytokine levels are determined with Elisa test, while acute radiation toxicity is graded using RTOG/EORTG scale.

Determination of association between radiotherapy, inflammatory response and acute radiation toxicity opens new research fields in radiobiology and may contribute to further development of individualized approach in radiotherapy.

Key words: prostate cancer, inflammatory biomarkers, acute radiation toxicity

Улога и значај микро-РНК у глиобластомима: могућности и перспективе у мултидисциплинарном приступу и лечењу

**Александар Степановић¹, Даница Грујичић^{2,3}, Нина Петровић¹,
Оливер Ћорђевић¹, Марина Никитовић^{1,3}**

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија; ² Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија; ³ Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија

Глиобластом је најчешћи примарни малигни тумор мозга код одраслих. Стандардна терапија за ове пацијенте подразумева хируршку ресекцију, а затим постоперативну радиотерапију са конкомитантном и адјувантном применом темозоломида по Ступовом протоколу. Свеобухватни резултати лечења су и даље незадовољавајући, те само око 27.2% пацијената преживи 2 године од постављања дијагнозе. У настојању да нађу нове приступе у лечењу глиобластома, најновије студије се фокусирају на мо-

лекуларни фенотип глиобластома и идентификацију и валидацију нових циљних молекула као биомаркера. У последњих неколико година све је више података који указују на то да микро-РНК експресија може бити ко-ришћена као прогностички и/или дијагностички маркер. Промене у нивоима експресије појединих микро-РНК би могле представљати веома значајне биомаркере присуства и прогресије болести, одговора на терапију, а са друге стране и потенцијалне циљне молекуле за циљану терапију и могли би се искористити у индивидуалном приступу лечења болесника.

У глиобластомима дерегулација експресије микро-РНК може довести до неконтролисаног умножавања ћелија, утицати на програмирану ћелијску смрт, инвазивност, миграцију ћелија, метастатски потенцијал и значајно утицати на резистентност ћелија глиобластома на радиотерапију.

Микро-РНК представљају потенцијално моћан биомаркер у испитивању одговора и резистентности на радиотерапију или хемиотерапију, као и стратификацију пацијената у прогностичке групе, што је од интереса за креирање нове, прилагођене терапеутске стратегије усмерене на карактеристике сваког индивидуалног малигног тумора.

Кључне речи: глиобластом, радиотерапија, темозоломид, микро-РНК

The role and significance of micro-RNA in glioblastomas: opportunities and perspectives in a multidisciplinary approach and treatment

Aleksandar Stepanovic¹, Danica Grujicic^{2,3}, Nina Petrovic¹, Oliver Djordjevic¹, Marina Nikitovic^{1,3}

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² Clinic for Neurosurgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ³ School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor in adults. Standard therapy for these patients includes surgical resection followed by postoperative radiation therapy with concomitant and adjuvant application of temozolomide according to Stupp protocol. Comprehensive treatment results are still unsatisfactory, and only about 27.2% of patients survive for 2 years from diagnosis. In an effort to find new approaches to treatment of glioblastoma, the most recent studies focus on the molecular phenotype of glioblastomas and the identification and validation of new target molecules

as biomarkers. In the last few years, there is more data indicating that micro-RNA expression can be used as a prognostic and/or diagnostic marker. Changes in the expression levels of some micro-RNAs could be very important biomarkers of attendance and progression of disease, response to therapy, and on the other hand, potential target molecules for targeted therapy which could be utilized in the individual approach to treatment of patients.

Deregulation of micro-RNA expression in glioblastomas can lead to uncontrolled cell proliferation, influence programmed cell death, invasiveness, cell migration, metastatic potential, and significantly affect the resistance of glioblastoma cells to radiotherapy.

Micro-RNAs are potentially significant biomarkers in response to oncological therapy as well as resistance to radiotherapy or chemotherapy, which can also contribute to the stratification of patients in the prognostic group, and thus in the future to create a customized therapeutic strategy focused on the characteristics of each individual malignant tumor.

Key words: glioblastoma, radiotherapy, temozolomide, micro-RNA

Изазови у лечењу епендимома дечијег узраста

**Драгана Станић¹, Јелена Бокун¹, Марија Поповић Вуковић¹,
Ивана Мишковић¹, Марина Никитовић^{1, 2}**

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије; ² Медицински факултет, Универзитет у Београду

Епендимоми деце представљају изазов у погледу хистолошке дијагнозе, оптималног третмана и прогностичких фактора.

Епендимоми су трећи по учесталости педијатријски малигнитет централног нервног система (ЦНС) и чине 6-12% тумора мозга деце. Ови тумори могу се јавити било где дуж неуроаксиса. Код деце преко 90% ових малигнитета је интракранијално. За разлику од одраслих код којих се већина епендимома јавља у кичми, код деце они чине мање од 10% случајева. Тренутно се ови тумори сврставају у три градуса према класификацији Светске здравствене организације (СЗО) из 2016. године, градус I – субепендимоми и миксопапиларни епендимоми (МПЕ), градус II – класични епендимоми и градус III – анапластични тип. Мултимодалан приступ који обухвата максималну хируршку ресекцију је неопходан за постизање оптималне контроле болести. Локална контрола болести је главни прогно-

стички фактор код епендимома. Адјувантна радиотерапија треба да се примени код тумора високог градуса или присуства реста. Постоје значајне контроверзе које се тичу клиничког бенефита примене хемиотерапије. Епендимоми истог градуса, иако третирани на идентичан начин, показују различите исходе лечења. Ово указује на генетску хетерогеност међу овим малигнитетима.

У раду ће бити приказан редак и изазован клинички случај једанаестогодишњег дечака са МПЕ кичме, који је лечен хирургијом у два наврата, а затим радиотерапијом на Институту за онкологију и радиологију Србије.

У будућности би требало користити комбинацију клиничких, патолошких и молекуларних параметара за побољшање режима лечења деце са епендимомом, уз смањивање ризика од компликација терапије и повећање стопе контроле болести.

Кључне речи: епендимоми, деца, педијатријски, терапија

Challenges in the treatment of childhood ependymoma

Dragana Stanic¹, Jelena Bokun¹, Marija Popovic Vukovic¹, Ivana Miskovic¹, Marina Nikitovic^{1,2}

¹ Institute of oncology and radiology of Serbia; ² School of Medicine, University of Belgrade

Ependymomas in children remain a challenge regarding their histological diagnosis, optimal management, and prognostic factors.

Ependymomas are the third most common pediatric tumor of the central nervous system (CNS), accounting for 6-12% of brain tumors in children. They can occur anywhere in the neuraxis. In children over 90% of these malignancies are intracranial. Unlike adults where most ependymomas occur in the spine, in children they constitute less than 10%. Currently they are classified into three grades by the World Health Organization (WHO) 2016, Grade I - subependymomas and myxopapillary ependymomas (MPE), Grade II - classic ependymomas and Grade III - anaplastic type. A multi-modality approach that encompasses maximal surgical resection is necessary for achieving optimal disease control. Local disease control is the major prognostic factor of ependymoma. Adjuvant radiation therapy should be administered for the high grade or residual tumor. There are significant controversies regarding clinical benefit of chemotherapy. Ependymoma, when treated identically based on

same histological grading, have shown diverse clinical outcomes. This is suggestive of genetic heterogeneity amongst these malignancies.

A rare and challenging clinical case of an eleven-year-old boy with MPE of spine, who was treated with surgery on two occasions and then radiotherapy at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia, will be presented in the paper.

In the future clinical, pathologic, and molecular parameters should be combined to refine treatment regimens for children with ependymoma, to reduce the risk of complications associated with therapy and increase the rate of disease control.

Key words: ependymoma, children, pediatric, treatment

Терапија метастатског медулобластома деце

**Марија Поповић-Вуковић¹, Јелена Бокун¹, Драгана Станић¹,
Ивана Мишковић¹, Марина Никитовић^{1,2}**

¹ Клиника за радиолошку онкологију и дијагностику, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија; ² Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Медулобластом је најчешћи малигни тумор мозга код деце и чини 20% свих тумора централног нервног система у педијатријској популацији. Више од 75% тумора настаје у церебеларном вермису, док је код старије деце чешће локализован латерално у пределу церебеларних хемисфера.

Класификација Светске здравствене организације тумора централног нервног система из 2016. године поред хистолошких параметара у обзир узима и молекуларне параметре, тако да дефинише четири молекуларне подгрупе медулобластома које међусобно показују различите молекуларне и демографске карактеристике као и биолошко понашање и клинички исход болести.

Стадирање болести врши се на основу прегледа цереброспиналне течности и МР прегледа краниоспиналног аксиса, те се према Chang-овом стејџинг систему болест класификује као неметастатска (M0) или метастатска (M1-M4). У моменту постављања дијагнозе око 30% оболеле деце има метастатску болест.

Терапија је мултимодална и укључује хирургију, примену хемиотерапије и краниоспиналне зрачне терапије уз boost на задњу лобањску јаму и места метастатске болести.

Сprovedен је велики број трајала који анализирају различите терапијске стратегије: примену интензивне „sandwich” хемиотерапије, примену хемиотерапије пре или након радиотерапије, хиперфракционисану акцелерисану радиотерапију, високодозну хемиотерапију са трансплантацијом матичних ћелија након краниоспиналне зрачне терапије, „8y1” и CARBO/ETO хемио и радиотерапију.

Упркос иновацијама у терапијским модалитетима, лечење метастатске болести и даље не даје задовољавајуће резултате са просечним петогодишњим преживљавањем 40-65%. Побољшане стопе преживљавања постижу се употребом интензивнијих терапијских протокола.

У презентацији биће приказан случај детета леченог на нашем Институту.

Кључне речи: медулобластом, метастатска болест, хемиотерапија, радиотерапија

Treatment of children with metastatic medulloblastoma

Marija Popovic Vukovic¹, Jelena Bokun¹, Dragana Stanic¹, Ivana Miskovic¹, Marina Nikitovic^{1,2}

¹ Clinic for radiation oncology and diagnostics, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; ² School of medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Medulloblastoma is the most common malignant brain tumor of childhood, accounting for approximately 20% of pediatric brain tumor patients. More than 75% of tumors arise from the cerebellar vermis, although in older children there is a higher incidence of tumors laterally within the cerebellar hemispheres.

The 2016 World Health Organization classification of central nervous system tumors uses molecular parameters in addition to histology so it defines the existence of four main subgroups of medulloblastoma. Molecular subgroups have distinct molecular and demographic characteristics, as well as biological behavior and clinical outcome.

Staging is completed with spine imaging and cerebrospinal fluid examination, and classified according to the Chang staging system as non-metastatic disease (M0) or metastasis disease (M1-M4). Approximately 30% of children have metastatic disease at presentation.

Treatment is multimodal and includes surgery, chemotherapy and craniospinal irradiation followed by a posterior fossa and metastatic site boost.

Many clinical trials evaluated therapy strategies for treatment of metastatic medulloblastoma: intensified sandwich-chemotherapy, chemotherapy before or after radiotherapy, hyperfractionated accelerated radiotherapy, craniospinal radiotherapy followed by high dose chemotherapy, "8in1" and CARBO/ETO chemotherapy and radiotherapy.

Despite innovations in therapeutic modalities, the results of treatment metastatic disease are still not satisfactory with five-year survival rate of 40-65%. Improved survival rates have been achieved with intensified treatment.

The presentation will show the case of a child treated at our Institute.

Key words: medulloblastoma, metastatic disease, chemotherapy, radiotherapy

ФОРУМ ЗА ОНКОЛОШКЕ ПАЦИЈЕНТЕ CANCER PATIENTS’ FORUM

Исхрана особа оболелих од рака	
Данијела Ристић Медић	167
Diet for cancer patients	
Danijela Ristic Medic	168
Физичка активност код особа оболелих од рака	
Драгана Јовићевић, Ана Јовићевић, Светлана Ристић	169
Physical activity in cancer patients	
Dragana Jovicevic, Ana Jovicevic, Svetlana Ristic	170
Одвикавање од пушења код особа оболелих од рака	
Светлана Ристић, Ана Јовићевић, Драгана Јовићевић	171
Smoking cessation in patients with cancer	
Svetlana Ristic, Ana Jovicevic, Dragana Jovicevic	172

Исхрана особа оболелих од рака

Данијела Ристић Медић¹

¹ Центар изузетне вредности у области истраживања исхране и метаболизма, Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

Исхрана и исхрањеност оболелих од малигнух болести, значајне су за ток болести, будући да могу поправити опште стање као и квалитет живота болесника. Код више од 60% онколошких болесника јављају се и различити проблеми у вези исхране као директна последица раста и локализације тумора али и као пратећи ефекти лечења. Понекад нежељени ефекти хируршке интервенције, радиотерапије, имунотерапије и хемиотерапије могу проузроковати да особа једе мање и губи на телесној маси. Такође, неки третмани могу узроковати и повећање телесне масе. Опште препоруке за исхрану пацијената на онколошкој терапији су одржавање адекватне тежине, унос есенцијалних хранљивих материја (протеина, угљених хидрата, масти и воде), конзумирање нутритивно густе хране—попут поврћа, воћа (обилују витаминима, минералима, фитонутријентима и влакнима) и немасних протеина уз физичку активност. Добро избалансирана, умерена исхрана, у којој доминира, поврће, воће, интегралне житарице, као и конзумирање рибе и живинског меса уз умерен унос масти пре свега животињског порекла, уз смањен унос угљених хидрата, посебно простих шећера је препорука. Стручњаци из области исхране истичу да исхрана намирницама богатих витамином Ц, каротеном, фолном киселином и биљним влакнима има важну улогу у превенцији настанка малигнитета. Снижење нивоа омега-3 масних киселина у серуму оболелих од малигнитета указује на неопходност одржавања оптималног уноса масних киселина током и после онколошког лечења. Онколошки болесници су углавном лошег апетита а алтернативни режими исхране којима често

прибегавају могу да доводе до потхрањености, нутритивног дефицита и тежег подношења онколошке терапије. Сама онколошка терапија често доводи до мучнина, рана у устима и промене укуса хране тако да је неопходан савет дијетолога током лечења.

Кључне речи: исхрана, малигне болести, нутритивни дефицити, апетит

Diet for cancer patients

Danijela Ristic Medic¹

¹ Centre of research excellence in nutrition and metabolism, Institute for Medical Research, University of Belgrade

Nutrition and nutrition status in cancer patients are significant for the course of the disease, since they can improve the overall condition and quality of life of patients. In more than 60% of oncological patients, various nutritional problems arise as a direct consequence of tumor growth and localization, as well as the adverse effects of treatment. Sometimes, the side effects of surgery, radiation therapy, immunotherapy, and chemotherapy may cause a person to eat less and lose weight. Also, some treatments may cause weight gain. General nutrition recommendations for treatment patients was maintain a healthy weight, get essential nutrients (protein, carbohydrates, fats, and water), consumption of nutritiously dense foods-vegetables, fruits proteins (rich in vitamins, minerals, phytonutrients and fibers) and non-fat proteins with physical activity. It is recommended well-balanced, moderate-diet, dominated by vegetables, fruit, integral cereals, with consumption of fish and poultry and moderate intake of fat primarily of animal origin, and reduced carbohydrate intake, primarily simple sugar. Nutritionists point out that food rich in vitamin C, carotene, folic acid, and plant fibers has an important role in the prevention of malignant disease. Reduced serum omega-3 fatty acids in cancer patients indicate the necessity of maintaining optimum intake of fatty acids during and after oncological treatment. Cancer patients are mostly poor appetites, and alternative diet regimes which often resort can lead to malnutrition, nutritional deficiency and severe filing oncological therapy. Cancer treatment often causes side effects, such as nausea, mouth sores, and taste changes, so a dietician's advice is necessary during therapy.

Key words: nutrition, malignant diseases, nutritional deficiency, appetite

Физичка активност код особа оболелих од рака

Драгана Јовићевић¹, Ана Јовићевић¹, Светлана Ристић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије

Физичка активност је појам којим се означавају све активности које захтевају рад мишића, изазивају појачан рад крвотока и дисања и убрзавају метаболизам, а трају дуже од 15 минута. Физичка активност смањује ризик од здравствених проблема, као што су болести срца и крвних судова, можданог удара и дијабетеса. Обим физичке активности је индивидуалан, а главне компоненте су интензитет, трајање и учесталост примене. Свако вежбање треба започети вежбама загревања, у трајању од 5 до 10 минута, а завршити постепеним истезањем, такође у трајању од 5 до 10 минута. Физичка активност би требало да траје од 30 до 40 минута.

Постоје докази да физичка активност може да користи онколошким пацијентима током и након онколошког лечења.

Физичка активност током и након онколошког лечења ублажава нежељене ефекте терапије, ојачава мишиће, зглобове и кости, превенира обољења срца и крвних судова, смањује анксиозност и депресију, побољшава квалитет живота и одржава телесну тежину.

Након операције рака дојке (нпр. мастектомије), уз свакодневне вежбе руке са оперисане стране, неопходно је наставити са нормалним дневним активностима. Кретање убрзо након операције смањује ризик од компликација као што је појава угрушака крви и помаже код опоравка. Резултати истраживања HEAL студије показују да женама са раком дојке вежбање током хемиотерапије помаже да остану у доброј форми и да се осећају боље. Жене са раком дојке које су гојазне и физички неактивне, имају лошију прогнозу и повећану стопу рецидива у односу на физички активне и жене које по успостављању дијагнозе одржавају телесну тежину.

Особе које редовно вежбају имају 40% до 50% мањи ризик од настанка рака дебелог црева, у поређењу са онима који не вежбају редовно. Неки докази сугеришу да људи који су активни читав свој живот имају најмањи ризик од рака дебелог црева.

Истраживања су показала да вежбање током зрачне терапије може смањити умор, анемију и проблеме са спавањем.

Физичка активност након онколошког лечења помаже да се смање ризици од касних нежељених ефеката лечења, других здравствених проблема, појаве новог малигног обољења, настанка рецидива.

Важно је помоћи пацијентима да пронађу начине да у њихов свакодневни живот уврсте умерено вежбање, без обзира на стадијум њихове болести.

Кључне речи: физичка активност, рак, пацијенти

Physical activity in cancer patients

Dragana Jovicevic¹, Ana Jovicevic¹, Svetlana Ristic¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Physical activity is defined as any movement that uses skeletal muscles, cause increased blood flow and breathing, accelerate metabolism and last longer than 15 minutes. Physical activity reduces the risk of health problems, such as heart and blood vessels disorders, strokes and diabetes. The extent of physical activity is individual, and the main components are the intensity, duration and frequency of exercise. Each exercise should begin with heating exercises for 5-10 minutes and end with gradual stretching, also for 5-10 minutes. Physical activity should last from 30 to 40 minutes.

There is some evidence that physical activity can be useful for oncological patients during and after cancer treatment.

Physical activity during and after cancer treatment decrease side effects of therapy, strengthens muscles, joints and bones, prevents heart and blood vessels disorders, reduces anxiety and depression, improves the quality of life and maintains body weight.

After breast cancer surgery (leg mastectomy), with day-to-day exercises it is necessary to continue with normal daily activities. Moving shortly after surgery reduces the risk of complications such as the appearance of blood clots and helps with recovery. The results of HEAL studies show that women with breast cancer feel better and are in good shape if they exercise during chemotherapy. Women with breast cancer who are obese and physically inactive have a worse prognosis and an increased recurrence risks compared to physically active and women who maintain body weight after cancer has been diagnosed.

People who exercise regularly have a 40% to 50% lower risk of developing colon cancer compared to those who do not exercise regularly. Some evidence suggests that people who are active all their lives have the lowest risk of colon cancer.

Studies have shown that exercise during radiation therapy can reduce fatigue, anemia and sleep problems. Physical activity after cancer treatment helps to reduce the risks of late side effects of therapy, other health problems, new malignant disease, the risks of cancer coming back. It is important to help patients find ways to include moderate exercise in their everyday life, regardless of the stage of their illness.

Key words: physical activity, cancer, patients

Одвикавање од пушења код особа оболелих од рака

Светлана Ристић¹, Ана Јовићевић¹, Драгана Јовићевић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Доказано је да је дуван најопаснији појединачни фактор ризика за настанак многих хроничних обољења, настанак рака и превремене смртности.

Иако је употреба лекова за одвикавање од пушења (терапија супституције) одобрена и званично призната, као и програми за одвикавање, стопа пушења је и даље јако висока.

Циљ: Циљ рада је да се прикаже значај спровођења програма одвикавања од пушења код особа оболелих од рака.

Материјал и методе: Анализа епидемиолошке ситуације малигнух болести на основу података о инциденци и смртности и утицај пушења.

Резултати: Истраживања указују да већина онколошких пацијената сматра да је пушење штетно по здравље и да постављање дијагнозе рака мотивише пацијенте да престану са пушењем. Процене указују да 38% до 65% пацијената са раком нестаје са пушењем у првој години након постављања дијагнозе. Престанак пушења током онколошког лечења повезано је са: бољим одговором на лечење, смањеним ризиком од настанка компликација, бољим квалитетом живота и смањењем ризика од прогресије болести. Престанак пушења код онколошких пацијената утицаће и на дугорочно здравље смањењем ризика од настанка других болести.

Закључак: Сви пацијенти без обзира на стадијум болести током онколошког лечења могу имати користи од престанка пушења и имају право на третман одвикавања од пушења. Здравствени радници могу побољшати мотивацију и утицати на престанак пружањем помоћи и давањем савета.

Кључне речи: пушење, одвикавање, онколошки пацијенти

Smoking cessation in patients with cancer

Svetlana Ristic¹, Ana Jovicevic¹, Dragana Jovicevic¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: It has been proven that tobacco is the most dangerous single risk factor for development of many chronic diseases, cancer or early death.

Although quit smoking medications – substitution therapy has been approved and officially acknowledged as well as programs for stop smoking, the smoking rate is still very high.

Objective: The aim of this work is to present the importance of carrying out stop smoking programs for patients dealing with cancer.

Materials and methods: The analysis of epidemiological situation of malignant disease is based on information of incidence and mortality as well as on smoking impacts.

Results: Researches show that larger part of oncological patients recognizes smoking as harmless and determination of diagnosis motivates these patients to stop smoking. Estimations show that 38% to 65% of cancer patients stop smoking in the first year after confirming diagnosis. Quitting smoking during oncological treatment is related to: better treatment response, reduced risk of complications, better quality of life and reduced risk of disease progression. Quitting smoking among oncological patients will affect long-term health as well by reducing risks of development of other disease.

Conclusion: All patients disregarding the stage of disease during oncological treatment may benefit from smoking cessation and have a right to quitting smoking treatment. Health care workers may improve motivation and influence quitting by providing help and giving advice.

Key words: smoking, cessation, cancer patients

УСМЕНЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ ОДАБРАНИХ АПСТРАКАТА ORAL PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS

Кретање оболевања од рака дебелог црева у Централној Србији у периоду 1999–2014. године: joinpoint регресиона анализа Александра Николић, Аља Пислар, Исидора Вујчић, Весна Шуљагић, Сандра Шипетић Грујичић	175
Trends in incidence rates of colorectal cancer in Central Serbia during the period 1999–2014: a joinpoint regression analysis Aleksandra Nikolic, Alja Pisljar, Isidora Vujcic, Vesna Suljagic, Sandra Sipetic Grujicic	176
Контрола квалитета у дигиталној мамографији – неопходни кораци за одржање високог квалитета дијагностике Јасмина Бобан, Наташа Првуловић Буновић, Љиља Дедић, Данијела Ерић, Елена Ковачевић, Милена Цулић	177
Quality control in digital mammography – necessary steps for maintaining high diagnostic accuracy Jasmina Boban, Natasa Prvulovic Bunovic, Ljilja Dedic, Danijela Eric, Elena Kovacevic, Milena Culic	178
Детекција карцинома у мамографски дензним дојкама: резултати мултимодалног приступа Наташа Првуловић Буновић, Јасмина Бобан, Љиља Дедић, Данијела Ерић, Елена Ковачевић, Милена Цулић, Катица Берншиц	179
Detection of cancer in mammographically dense breasts: results of multimodal approach Prvulovic Bunovic Natasa, Boban Jasmina, Dedic Ljilja, Eric Danijela, Kovacevic Elena, Culic Milena, Katica Bernsic	180
Циљана терапија метастатског карцинома дојке у Србији: доступност и приступачност лекова Немања Станић, Феђа Ђорђевић, Неда Николић, Владимир Николић, Кристина Јушкић, Јелена Димитријевић, Ана Жилић	181
Targeted therapy of metastatic breast cancer in Serbia: availability and accessibility of medications Nemanja Stanic, Fedja Djordjevic, Neda Nikolic, Vladimir Nikolic, Kristina Juskic, Jelena Dimitrijevic, Ana Zilic	183

54. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 54th CANCEROLOGY WEEK
 „Савремена онкологија“ / “Modern Oncology“

Доступност и приступачност антиеметика препоручених водичем MASCC/ESMO у Источној Европи и на Балкану	
Ана Жилић, Снежана Бошњак, Јелена Димитријевић, Феђа Ђорђевић.....	185
Availability and accessibility of antiemetics recommended by the MASCC/ESMO guidelines in the Eastern European and Balkan region	
Ana Zilic, Snezana Bosnjak, Jelena Dimitrijevic, Fedja Djordjevic.....	186
Дугоделујући хидроморфон, ефикасан и безбедан у терапији диспнеје код пацијената са карциномом плућа: искуство са Института за онкологију и радиологију Србије	
Феђа Ђорђевић, Немања Станић, Јелена Димитријевић, Јелена Спасић, Ана Жилић, Снежана Бошњак, Даворин Радосављевић, Снежана Шушњар.....	188
The efficacy and tolerability of slow-release hydromorphone in the treatment of cancer dyspnea in lung cancer patients: experience from the Institute for oncology and radiology of Serbia	
Fedja Djordjevic, Jelena Dimitrijevic, Nemanja Stanic, Jelena Spasic, Ana Zilic, Snezana Bosnjak, Davorin Radosavljevic, Snezana Susnjar.....	189
Утицај различитих радиотерапијских режима на експресију BCL-2 протеина у HT29 ћелијској линији	
Игор Ђан, Душка Тешановић, Димитар Јакимов, Весна Којић, Allesio Morganti, Silvia Cammeli, Гордана Богдановић.....	190
Influence of different radiotherapy regimes on the BCL 2 protein expression in HT29 cell line	
Igor Djan, Duska Tesanovic, Dimitar Jakimov, Vesna Kojic, Allesio Morganti, Silvia Cammeli, Gordana Bogdanovic.....	191
Меланом у Републици Српској – епидемиологија и преглед терапијских модалитета	
Зденка Гојковић, Иванка Ракита, Радмила Рашета, Саша Јунгић, Милка Вјештица, Марина Штрбац, Јелана Берендика, Јелана Рожић, Предраг Дашић, Дејан Ђокановић.....	192
Melanoma in Republic of Srpska – epidemiology and review of therapeutical modalities	
Zdenka Gojkovic, Ivanka Rakita, Radmila Raseta, Sasa Jungic, Milka Vjestica, Marina Strbac, Jelana Berendika, Jelana Rozic, Predrag Dasic, Dejan Djokanovic.....	193
Брз терапијски одговор BRAF мутираног, волуминозног, метастатског меланома коже леченог Вемурафенибом – приказ случаја	
Сузана Матковић, Нада Бабовић, Кристина Јушкић.....	194
Fast response of BRAF mutated, high volume metastatic cutaneous melanoma treated with Vemurafenib – a case report	
Suzana Matkovic, Nada Babovic, Kristina Juskic.....	195

Кретање оболевања од рака дебелог црева у Централној Србији у периоду 1999–2014. године: joinpoint регресиона анализа

Александра Николић¹, Аља Пислар², Исидора Вујчић¹, Весна Шуљагић³, Сандра Шипетић Грујичић¹

¹ Институт за епидемиологију, Медицински факултет Универзитета у Београду; ² Медицински факултет Универзитета у Београду; ³ Војномедицинска академија у Београду

Увод: У свету, рак колоректума је трећи водећи узрок оболевања од малигнух болести код мушкараца и други код жена. Старење популације, прихватање нових стилова живота, пушење, физичка неактивност, неадекватна исхрана доприносе порасту новооболелих од рака колоректума.

Циљ: На основу анализе кретања оболевања од рака колоректума у централној Србији за период 1999–2014. године сагледати тренутну епидемиолошку ситуацију и неопходност унапређења превентивних мера.

Метод: Подаци о броју новооболелих за рак колоректума, за период 1999–2014. преузети су из регистра за малигне болести за Централну Србију. Јоинтпоинт регресиона анализа је коришћена за процену процентуалне годишње промене (АПЦ) инциденције и за идентификацију тачака у времену где су се јавиле значајне промене у тренду.

Резултати: У централној Србији, код оба пола, рак колоректума је други водећи узрок оболевања међу свим новооболелима од малигнух тумора. Просечна стандардизована стопа инциденције за рак колоректума је 1,7 пута већа код мушкараца (33,1/100.000) него код жена (19,1/100.000). Код мушкараца долази до значајног пораста инциденције за рак колоректума за период 1999–2008. године (АПЦ + 3,5%). Инциденција за рак колона је 1,6 пута, за рак ректосигмоидног прелаза 1,7, а за рак ректума 1,8 пута већа

код мушкараца него код жена. Током последњих година бележи се значајан пораст инциденције за рак колона (мушкарци: АПЦ + 2,0%; 2001-2012; жене: АПЦ + 1,3%; 1999-2014). Код мушкараца и жена значајан пораст инциденције за рак колона је у узрасту 35-74 године (АПЦ + 4,3%; 1999- 2009 и АПЦ + 2,0%; 1999-2014.).

Закључак: Боља имплементација организованог скрининга за рак колоректума мора бити приоритет у нашој земљи.

Кључне речи: рак колоректума, инциденција, јоинпоинт регресиона анализа

Trends in incidence rates of colorectal cancer in Central Serbia during the period 1999–2014: a joinpoint regression analysis

Aleksandra Nikolic¹, Alja Pislar², Isidora Vujcic¹, Vesna Suljagic³, Sandra Sipetic Grujic¹

¹ Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade; ² Faculty of Medicine, University of Belgrade; ³ Military medical academy, Belgrade, Serbia

Background: Colorectal cancer was the third leading cause of cancer in males and the second in females worldwide. Adopting new life styles, such as smoking, physical inactivity and the Western dietary pattern, contribute to the increase of new cases of colorectal cancer worldwide.

Aim: To look at the current epidemiological situation and the necessity of improving preventive measures based on the analysis of the trend of colorectal cancer in central Serbia for the period 1999-2014.

Methods: Incidence data for colorectal cancer, for the period 1999-2014, were taken from The Public Health Institute of Serbia. Jointpoint regression analysis was used to estimate annual percent changes (APCs) in incidence and to identify points in time where significant changes in trend occur.

Results: In central Serbia, in both sexes, colorectal cancer is the second leading cause of cancer. The average standardized incidence rate for colorectal cancer is 1.7 times higher in males (33.1 / 100.000) than in women (19.1 / 100.000). There is a significant increase in the incidence of colorectal cancer in men for the period 1999-2008 (APC + 3.5%). The incidence for colon cancer is 1.6 times, for recto-sigmoid junction cancer 1.7 times, and for rectal cancer 1.8 times higher in males than in females. In recent years, there has been a significant

increase in colon cancer incidence (men: APC + 2.0%; 2001-2012; women: APC + 1.3%; 1999-2014). In men and women, a significant increase in the incidence of colon cancer was in age group of 35-74 years (men: APC + 4.3%, 1999-2009; women: APC + 2.0%, 1999-2014).

Conclusion: Better implementation of organized screening for colorectal cancer must be a priority in our country.

Key words: colorectal cancer, incidence, jointpoint regression

Контрола квалитета у дигиталној мамографији – неопходни кораци за одржање високог квалитета дијагностике

Јасмина Бобан^{1,2}, Наташа Првуловић Буновић^{1,2}, Љиља Дедић², Данијела Ерић², Елена Ковачевић², Милена Цулић²

¹ Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Нови Сад, Србија;

² Институт за онкологију Војводине, Центар за имиџинг дијагностике, Сремска Каменица, Србија

Увод: Дигитална мамографија као дијагностички модалитет представља златни стандард у скринингу карцинома дојке, што се базира на могућности ране детекције карцинома, док је у *in situ* стадијуму. Осигурање квалитета мамографског снимка је неопходно да би се постигли главни циљеви мамографије и да би се одржала висока дијагностичка поузданост методе.

Циљ: Да се прикаже сврха и да се презентују модуси квалитета контроле у дигиталној мамографији.

Метод: Сврха контроле квалитета је мултимодална: да се обезбеди адекватан и стаалан квалитет мамографског снимка, да се смањи излагање зрачењу пацијанта и особља и да се на време детектују (и отклоне) потенцијални проблеми који могу негативно утицати на квалитет снимка. Подељена је у три дела: део који контролише радиолог, део који контролише радиолошки техничар и део који контролише медицински физичар, а изводи се дневно, недељно, двапут годишње и годишње. Многе земље имају етаблиране водиче за контролу квалитета, који се већином заснивају на водичима Америчког удружења радиолога и Европске уније.

Закључак: Ефикасна контрола квалитета мора да буде практична и једноставна за имплементацију у свакодневну клиничку праксу, али мора да

контролише различите кораке у ланцу имиџинга (аквизиција, процесинг и приказ). Контрола дозе зрачења је веома значајна, тако да систем аутоматске контроле експозиције мора бити редовно тестиран. Коначно, баш је аутоматска контрола експозиције део који даје највише информација о перформансама опреме.

Кључне речи: мамографија; контрола квалитета

Quality control in digital mammography – necessary steps for maintaining high diagnostic accuracy

Jasmina Boban^{1,2}, Natasa Prvulovic Bunovic^{1,2}, Ljilja Dedic², Danijela Eric², Elena Kovacevic², Milena Culic²

¹ University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad; ² Oncology Institute of Vojvodina, Center for Diagnostic Imaging, Sremska Kamenica

Introduction: Digital mammography is gold standard diagnostic modality in screening of breast cancer, based on its capability of early detection of breast cancer in *in situ* stage. Quality assurance (QA) of mammographic image is necessary for ensuring that key goals of mammography are achieved and for maintaining high reliability of the method.

Aim: To depict purpose and present a checklist for quality control in digital mammography.

Methods: Purpose of quality control (QC) is multimodal: to ensure adequate and consistent image quality, to reduce radiation exposure of the patient and staff and to detect (and correct) potential problems that can impact on image quality. It is divided in three parts: radiologist's section, radiologic technologist's section and medical physicist's section, performed daily, weekly, biannually or annually. Many countries have established manuals for quality control assurance, most of which rely on American College of Radiology and European Union guidelines.

Conclusion: Effective QC must be practical and simple to be implemented in daily clinical practice, but must assess various stages of imaging chain (acquisition, processing and display). Control of radiation exposure is very important issue, so automatic exposure control (AEC) system must be regularly tested and assessed. Finally, it is AEC that provides most important information on equipment performance.

Key words: mammography; quality control

Детекција карцинома у мамографски дензним дојкама: резултати мултимодалног приступа

Наташа Првуловић Буновић^{1,2}, Јасмина Бобан^{1,2}, Љиља Дедић², Данијела Ерић², Елена Ковачевић², Милена Цулић², Катица Берншиц²

¹ Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет; ² Институт за онкологију Војводине, Центар за имиџинг дијагностику

Увод: Имиџинг радиолошки дензних дојки представља дијагностички изазов. Повећана густина гландуларног ткива отежава визуализацију суспектних сенки, посебно некалцификованих маса, а представља фактор ризика за настанак карцинома. Мамографија као водећа метода детекције карцинома показује сензитивност од свега 42-50% у детекцији карцинома у дензним дојкама. Уколико допунски начинимо 3Д мамографију (томосинтезу), повећавамо сензитивност 2Д мамографије, посебно у скрининг студијама, док се допуном ултразвуком или магнетно-резонантним (МР) имиџингом сензитивност дијагностичког прегледа повећава и преко 98%.

Циљ: Компарација налаза 2Д мамографије са налазом 3Д мамографије, ултрасонографијом и МР мамографијом, код хистолошки верификованих карцинома у мамографски дензних дојки.

Материјал и методе: Студија је обухватила 2Д+3Д мамографију у 59 хистолошки верификованих карцинома, у дензним дојкама (ACR C и D), начињену у истом акту снимања на апарату Dimensions (Hologic, Белгија). Свим испитаницама је након мамографије и томосинтезе допунски начињен ултразвучни преглед, а унутар две недеље и МР мамографија. Хистолошки је верификован малигнитет помоћу ултразвучно вођених core биопсија.

Резултати: Карцином је верификован у 59 дензних дојки, где је 2Д мамографијом самостално визуализовано 67.8% карцинома (40/59). Допуном са 3Д мамографијом уочено је 88.1% карцинома (52/59). Допунским прегледом ултразвучно и МР-ом није пропуштена визуализација ни једног хистолошки верификованог инвазивног карцинома.

Закључак: У дијагностички алгоритам скрининга код дензних дојки треба увести 3Д мамографију, као и ултразвучни и/или МРМ као обавезан преглед у симптоматских пацијенткиња, како не би пропустили да детектујемо карцином.

Кључне речи: томосинтеза; мамографија; карцином дојке

Detection of cancer in mammographically dense breasts: results of multimodal approach

Prvulovic Bunovic Natasa^{1,2}, Boban Jasmina^{1,2}, Dedic Ljilja², Eric Danijela², Kovacevic Elena², Culic Milena², Katica Bernsic²

¹University of Novi Sad, Faculty of Medicine; ²Oncology Institute of Vojvodina, Center for Diagnostic Imaging

Introduction: Imaging of radiologically dense breast represents diagnostic challenge. Increased density of glandular tissue degrades visualization of suspicious masses, especially without microcalcifications, while being a risk factor for cancer development. Mammography, as gold standard diagnostic method for breast cancer detection, shows sensitivity of only 42-50% in dense breast. If 3D mammography (tomosynthesis) is added, sensitivity of 2D mammography increases, especially in screening programs, while adjunct ultrasound or magnetic-resonance (MR) imaging increases sensitivity to over 98%.

Aim: Comparison of findings using 2D mammography with 3D mammography, ultrasound and MR mammography, in histologically proven cancers in dense breasts.

Materials and methods: Study was conducted in Oncology Institute of Vojvodina. We performed 2D+3D mammography on mammography unit (Dimensions, Hologic) in 59 histologically proven cancers, in dense breasts (ACR C and D). All participants underwent additional ultrasound examinations immediately after mammography and MR mammography in following two weeks. Cancers were histologically verified after ultrasound-guided core biopsies.

Results: We found 59 cancers in 59 dense breasts. 2D mammography per se visualized cancers in 67.8% (40/59) of cases. With additional 3D mammography we detected 88.1% (52/59) cancers. Additional ultrasound and MR mammography were able to detect all cancers cases (100%).

Conclusion: Diagnostic algorithm in dense breasts should involve 3D mammography, as well as ultrasound and/or MR mammography as a part of obligatory procedure in asymptomatic patients in order to increase detection and sensitivity of the examination.

Key words: tomosynthesis; mammography; breast cancer

Циљана терапија метастатског карцинома дојке у Србији: доступност и приступачност лекова

Немања Станић¹, Феђа Ђорђевић¹, Неда Николић¹, Владимир Николић¹, Кристина Јушкић¹, Јелена Димитријевић¹, Ана Жилић¹

¹ Клиника за медикалну онкологију, Институт за Онкологију и Радиологију Србије, Београд, Србија

Увод: Савремена достигнућа у разумевању биологије тумора допринела су интензивном развоју нових лекова и индивидуализацији терапије. Циљана терапија има значајну улогу у лечењу, имајући у виду бољу ефикасност и мањи број нежељених дејстава у односу на хемиотерапију.

Циљ: Истраживање је спроведено са циљем приказа података о доступности и приступачности циљане терапије у метастатском карциному дојке (МКД) у Србији у односу на препоруке Европског удружења медикалних

Лек	Индикације ЕСМО водича	Доступност	Регистрационе индикације Агенције за лекове и медицинска средства	Приступачност	Индикације Републичког фонда за здравствено осигурање
ХЕР-2 позитивни метастатски карцином дојке					
Прва линија					
Трастузумаб	МКД раније лечени и нелечен трастузумабом, у комбинацији са ХТ	Да	Монотерапија након терапије антрациклинима и таксанима или у комбинацији са таксанима или ИА	Да	Након терапије антрациклинима, у комбинацији са таксанима и након тога као монотерапија
Пертузумаб	МКД раније лечен анти-ХЕР-2 терапијом, у комбинацији са ХТ и трастузумабом	Да	Претходно нелечен МКД, у комбинацији са доцетакселом и трастузумабом	Не	
	МКД претходно лечен у (нео) адвантном приступу анти-ХЕР-2 терапијом, комбинација ХТ+трастузумаб+пертузумаб	Да			
Друга линија					
Т-ДМ1	Након прве линије терапије базиране на трастузумабу	Да	Монотерапија, након прве линије терапије базиране на таксанима и трастузумабу	Не	
Лапатиниб	Прогресија на терапију базирану на трастузумабу, у комбинацији са трастузумабом	Да	Прогресија на терапију базирану на трастузумабу, у комбинацији са трастузумабом	Не	
	Прогресија на терапију базирану на трастузумабу, у комбинацији са капецитабином	Да	Прогресија на терапију базирану на трастузумабу, у комбинацији са капецитабином	Да	Прогресија на терапију базирану на трастузумабу, у комбинацији са капецитабином
			Да	Прогресија на терапију базирану на трастузумабу, у комбинацији са ИА	Не

Лек	Индикације ЕСМО водича	Доступност	Регистрационе индикације Агенције за лекове и медицинска средства	Приступачност	Индикације Републичког фонда за здравствено осигурање
ЕР ПОЗИТИВНИ/ХЕР-2 НЕГАТИВНИ (ЛУМИНАЛ) УЗНАПРЕДОВАЛИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ					
Прва линија					
ИА/ТАМ	Терапија избора за третман ХР позитивне болести осим у случају висцералне кризе као последица ендокрине резистенције	Да	ХР позитивна болест	Да	ХР позитивна болест
Фулвестрант	Прва линија ендокрине терапије код постменопаузалних жена	Да	Постменопаузне пацијенткиње, релапс болести у току или након адјувантне ЕТ. Прогресија болести у току ЕТ код метастатске болести	Не	
	Прва линија терапије код нелечених ЕТ у адјувантном приступу, у комбинацији са нестероидним ИА	Не		Не	
Палбоциклиб	Прва линија терапије код постменопаузних жена, у комбинацији са ИА	Не		Не	
Друга линија (и даља анти-ХЕР-2 терапија)					
АИ/ТАМ	Пре/пери/постменопаузне пацијенткиње након прве линије ЕТ	Да	ХР позитивна болест	Да	ХР позитивна болест
Фулвестрант	Након прве линије ЕТ код постменопаузних жена	Да	Прогресија у току примене ЕТ терапије у метастатској болести, код постменопаузних	Не	
Еверолимус	Постменопаузне пацијенткиње, прогресија након нестероидних ИА, у комбинацији са ИА/ТАМ	Да	Постменопаузне пацијенткиње, прогресија након нестероидних ИА, у комбинацији са Ехаместаном	Не	
Палбоциклиб	Након прве линије, код пре/пери/постменопаузних пацијенткиња, у комбинацији са Фулвестрантом	Не		Не	
Пременопаузне					
ЛХРХ	Супресорија/аблација јајника, у комбинацији са ЕТ	Да	ХР позитивна болест	Да	Пременопаузне пацијенткиње, у трајању од 36 месеци
МКД – метастатски карцином дојке; ИА – инхибитори ароматазе; ХР – хормон/стероидни рецептор; ТАМ – тамоксифен					

онколога (ЕСМО). Доступност лекова је приказана преко регистрационих индикација Агенције за лекове и медицинска средства Србије. Приступачност лекова је приказана кроз индикације Фонда за здравствено осигурање Републике Србије.

Закључак: Усклађивање лечења пацијенткиња са МКД у Србији у односу на европске стандарде је императив. Покривеност већег броја лекова обавезним здравственим осигурањем и проширивање индикација за њихову примену би омогућило ефикасније лечење.

Кључне речи: лекови, доступност, приступачност и карцином дојке

Targeted therapy of metastatic breast cancer in Serbia: availability and accessibility of medications

Nemanja Stanic¹, Fedja Djordjevic¹, Neda Nikolic¹, Vladimir Nikolic¹, Kristina Juskic¹, Jelena Dimitrijevic¹, Ana Zilic¹

¹ Medical Oncology Clinic, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: Advances in understanding of tumor biology contributed in intensive development of new therapeutic options and individualization of therapy. Targeted therapy has a significant role in cancer treatment, considering its better efficacy and less side-effects.

Aim: This investigation was performed to determine and display availability and accessibility of targeted therapy of metastatic breast cancer (MBC) in

Drug	ESMO Guidelines	Availability	Registration indications	Accessibility	Accessibility indication
HER-2 POSITIVE MBC					
1st line setting					
Trastuzumab	MBC previously treated or untreated with trastuzumab, combinations of CT+trastuzumab	Yes	Monotherapy after anthracyclines and taxanes or in combination with taxanes or AI	Yes	After anthracyclines, in combination with taxanes, and after that as monotherapy
Pertuzumab	Previously untreated with anti-HER-2 therapy, combination of CT+trastuzumab+pertuzumab	Yes	Only previously untreated MBC patients in metastatic setting, combination of docetaxel+trastuzumab+pertuzumab	No	
	Previously treated in the (neo) adjuvant setting with anti-HER-2 therapy, combination of CT+trastuzumab+pertuzumab	Yes			
2nd line setting (and further anti-HER-2 therapy)					
T-DM1	After 1 st line trastuzumab-based therapy	Yes	After 1 st line trastuzumab-based therapy	No	
Lapatinib	In case of progression on trastuzumab-based therapy, combination trastuzumab+lapatinib	Yes	In case of progression on trastuzumab-based therapy, combination trastuzumab+lapatinib	No	
	In case of progression on trastuzumab-based therapy, combination lapatinib+capecitabine	Yes	In case of progression on trastuzumab-based therapy, combination lapatinib+capecitabine	Yes	In case of progression on trastuzumab-based therapy, combination lapatinib+capecitabine
		Yes	In case of progression on trastuzumab-based therapy, combination with AI	No	

Drug	ESMO Guidelines	Availability	Registration indications	Accessibility	Accessibility indication
ER POSITIVE/HER-2 NEGATIVE (LUMINAL) MBC					
1st line setting					
AI/TAM	Preferred option for HR+ disease, unless there is visceral crisis proof of endocrine resistance	Yes	HR+ disease	Yes	HR+ disease
Fulvestrant	It can be 1 st line ET for postmenopausal patients	Yes	Postmenopausal patients with relapse of disease after or during the adjuvant ET, or with PD during ET in metastatic setting	No	
	Combination of a nonsteroidal AI and fulvestrant as 1 st line Th, without prior exposure to adjuvant ET	No		No	
Palbociclib	Combination with AI as 1 st line Th for postmenopausal patients	No		No	
2nd line setting (and further anti-HER-2 therapy)					
AI/TAM	Pre/peri/postmenopausal patients after 1 st line ET	Yes	HR+ disease	Yes	HR+ disease
Fulvestrant	Postmenopausal patients after 1 st line ET	Yes	Postmenopausal patients with PD during ET in metastatic setting	No	
Everolimus	For some postmenopausal patients with disease progression after a non-steroidal AI, combination with AI/TAM	Yes	Postmenopausal patients with disease progression after a non-steroidal AI, combination with Exemestane	No	
Palbociclib	Beyond 1 st line therapy, for pre/peri/postmenopausal patients with Fulvestrant	No		No	
Pre-menopausal					
LHRH	Ovarian suppression/ablation combined with additional ET	Yes	HR+ breast cancer	Yes	Breast cancer patients in duration of 36 months
MBC - metastatic breast cancer; CT - chemotherapy; AI - aromatase inhibitors; HR - hormone/steroid receptor; ET - endocrine therapy; TAM - tamoxifen; PD - progression of disease					

Serbia, regarding to recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Availability was shown through registration indications of Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS). Accessibility was shown through indications of National Health Insurance Fund (RFZO).

Conclusion: Synchronization of metastatic breast cancer treatment in Serbia to European standard of care is imperative. Accessibility to wider range of

new medications that are covered with insurance fund and broader indications for their use would allow better treatment of patients.

Key words: medicaments, availability, accessibility, breast cancer

Доступност и приступачност антиеметика препоручених водичем MASCC/ESMO у Источној Европи и на Балкану

Ана Жилић¹, Снежана Бошњак¹, Јелена Димитријевић¹, Феђа Ђорђевић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Увод: Комбинација антагониста НК1 рецептора (НК1 РА), сетрона и декса-метазона је неопходна за оптималну превенцију мучнине и повраћања након примене високо еметогене хемиотерапије и карбоплатина. Палоносетрон је сетрон избора када НК1 РА није доступан.

Циљ: Анализа доступност и приступачности антиеметика препоручених антиеметичким водичем MASCC/ESMO у болницама у Источној Европи и на Балкану.

	APR	FOSAPR	ROL	NEPA	OND	GRAN	PALO	OLANZ	DEKS
SRB	▨	■	■	■			▨	○	
MNE	■						▨	○	
SVN	▨	■	■	■			■	○	
ALB								○	
GRČ	■	■	■	■		■	■	○	
POLJ				■				○	
BGR		■	■	■		■	■	○	
MAD	■	■	■	■				○	○
SVK	■	■	■	■				○	
MNE		■	■					○	
RUM	■	■	■	■				○	
ČR								○	

100% РФЗО
 није регистрован
 делимично РФЗО
 није регистрован за ту индикацију
 100% о трошку пацијента

ТАБЕЛА 1. Приказ доступности и приступачности антиеметика препоручених MASCC/ESMO водичем у Источној Европи и на Балкану

APR – апрепитант; FOSAPR – фосапрепитант; ROL – ролапитант; NEPA – нетупитант-палоносетрон; OND – ондансетрон; PALO – палоносетрон; OLANZ – оланзапин; DEKS – дексаметазон

Методe: Подаци су прикупљени током Првог регионалног симпозијума за Источну Европу и Балкан о супортивној терапији оболелих од малигних обољења. Доступност је евалуирана на основу регистрованости и дозволе за стављање лека у промет. Приступачност је оцењена на основу покривености трошкова цене лека од стране Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО): у целини о трошку РФЗО, делимично о трошку РФЗО или у целини о трошку пацијента (лек није приступачан).

Резултати: Најизраженији је недостатак НК1 РА (табела 1). Више од пола анализираних земаља (9/14) има проблем са приступачношћу НК1 РА. У 7/14 земаља нема ни приступачност палонсетрону. Оланзапин се примењује ван индикације за коју је регистрован.

Закључак: Постоји неједнакост у приступачности антиеметика у Источној Европи и на Балкану. Клинички, од највећег значаја је одсуство приступа НК1 РА што у комбинацији са недоступношћу палонсетрону ствара озбиљну баријеру у успешној превенцији мучнине и повраћања након високо еметогене хемиотерапије и карбоплатина. Примена оланзапина, као потенцијалне ефикасне алтернативе, ван индикације за коју је регистрован је још једна баријера у успешној превенцији и контроли мучнине и повраћања након хемиотерапије.

Кључне речи: доступност, антиеметици, водичи

Availability and accessibility of antiemetics recommended by the MASCC/ESMO guidelines in the Eastern European and Balkan region

Ana Zilic¹, Snezana Bosnjak¹, Jelena Dimitrijevic¹, Fedja Djordjevic¹

¹ Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: The combination of NK1 receptor antagonist (NK1 RA), setron and dexamethasone is necessary for the optimal prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) after highly emetogenic chemotherapy (HEC: AC and non-AC) and carboplatin. Palonosetron is the preferable setron when NK1 RA is not available.

	APR	FOSAPR	ROL	NEPA	OND	GRAN	PALO	OLANZ	DEKS
SRB	partially reimbursed	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	partially reimbursed	off label	not registered
MNE	out of pocket	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	partially reimbursed	off label	not registered
SVN	partially reimbursed	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
ALB	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
GRČ	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
POLJ	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
BGR	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
MAD	out of pocket	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
SVK	out of pocket	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
MNE	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
RUM	out of pocket	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered
ČR	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	not registered	off label	not registered

TABLE 1. Summary of availability and accessibility of antiemetics recommended by the MASCC/ESMO guidelines in the Eastern European and Balkan region

APR - aprepitant; FOSAPR - fosaprepitant; ROL - rolapitant; NEPA - netupitant-palonosetron; OND - ondansetron; PALO - palonosetron; OLANZ - olanzapin; DEKS - deksametazon

Objective: To evaluate availability and accessibility of antiemetics (AE) recommended by the MASCC/ESMO 2016 antiemetic guidelines in hospitals of the Eastern European and Balkan region.

Methods: Data were collected by countries participating at the First Regional Education Meeting on Supportive Care for Eastern European and Balkan region. Availability was evaluated by the formulary availability and marketing authorization (registered or not). Accessibility was assessed by the coverage of the National Health Insurance Fund: fully reimbursed, partially reimbursed and not accessible (out- of- pocket).

Results: Most profound is the lack of NK1 RAs (Table 1). More than a half of the analyzed countries (9/14) have problem with access to NK1 RAs. In 7/14 there is no access to palonosetron either. Olanzapine is used in the off-label setting.

Conclusion: There is inequality in the access to AE across Eastern European and Balkan region. Clinically most important is the lack of access to NK1RAs which coupled with the lack of access to palonosetron, creates an important barrier for the prevention of CINV after HEC and carboplatin. Off-label use of olanzapine, as an effective alternative, is another barrier in successful prevention and control of CINV.

Key words: availability, antiemetics, guidelines

Дугоделујући хидроморфон, ефикасан и безбедан у терапији диспнеје код пацијената са карциномом плућа: искуство са Института за онкологију и радиологију Србије

Феђа Ђорђевић¹, Немања Станић¹, Јелена Димитријевић¹, Јелена Спасић¹, Ана Жилић¹, Снежана Бошњак¹, Даворин Радосављевић¹, Снежана Шушњар¹

¹ Институт за Онкологију и Радиологију Србије, Београд, Србија

Увод: Диспнеја и бол су чести симптоми код пацијената са карциномом плућа. Морфин је ефикасан лек у терапији оба симптома. Дугоделујући морфин није доступан у Србији. Дугоделујући перорални хидроморфон се користи уместо тога. Претходно је документована ефикасност и безбедност брзоделујућег хидроморфона у терапији диспнеје као последице малигне болести.

Циљ: Циљ овог истраживања је била процена ефикасности и подношљивости дугоделујућег хидроморфона у терапији бола и диспнеје код пацијената са карциномом плућа.

Метода: У испитивање је било укључено 25 пацијената са карциномом плућа који су имали тешку диспнеју и јак бол (симптоми су процењивани на нумеричкој скали од 0 до 10). Дана 1 (Д1) пацијенти су примили перорални брзоделујући морфин 5 мг на 4 h са истом дозом за пробој бола и диспнеје. Сви пацијенти код којих је било неопходно најмање 30 мг пероралног морфина за 24 h су дана 2 (Д2) преведени на дугоделујући хидроморфон у дози од 8 мг са морфином 5 мг за пробој бола и/или диспнеје. Од дана 2 до дана 5 (Д2-Д5), праћена је ефикасност (на скали од 0 до 10) и подношљивост дугоделујућег хидроморфона.

Резултати: Д1, средња вредност диспнеје на нумеричкој скали је била 7.48 (СД=0.510). Д5 су сви пацијенти и даље примали 8 мг дугоделујућег хидроморфона, без потребе за додавањем морфина за пробој бола и/или диспнеје. Д5 средња вредност диспнеје је била 2.48 (СД=0.770), што представља значајно мање изражену диспнеју у односу на Д1 ($p < 0.001$). У току испитивања није било неочекиваних токсичности хидроморфона.

Закључак: Употреба дугоделујућег хидроморфона резултирала је у значајном смањењу диспнеје са добром подношљивошћу.

Кључне речи: хидроморфон, диспнеја и канцерски бол

The efficacy and tolerability of slow-release hydromorphone in the treatment of cancer dyspnea in lung cancer patients: experience from the Institute for oncology and radiology of Serbia

Fedja Djordjevic¹, Jelena Dimitrijevic¹, Nemanja Stanic¹, Jelena Spasic¹, Ana Zilic¹, Snezana Bosnjak¹, Davorin Radosavljevic¹, Snezana Susnjar¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: Cancer related dyspnea and pain are common in patients with lung cancer. Morphine is an effective medication for both symptoms. Oral slow-release (SR) morphine is not available in Serbia. Oral SR hydromorphone is used instead. The efficacy and tolerability of immediate-release (IR) hydromorphone in the treatment of cancer dyspnea was documented in the literature.

Objectives: To assess the efficacy and tolerability of oral SR hydromorphone (24 h release) for the treatment of cancer pain and dyspnea in lung cancer patients.

Methods: Twenty five patients with lung cancer with severe dyspnea and pain (both assessed on 0-10 numeric rating scale) were included. On day 1 (D1) patients were treated with oral IR morphine 5 mg Q4h with the same dose for the breakthrough pain and dyspnea. In all patients who required at least 30 mg of oral IR morphine for 24 hours period, SR hydromorphone 8 mg were included in the treatment on day 2 (D2) with IR morphine 5 mg forforthe breakthrough pain and dyspnea. On D2-D5 the efficacy and tolerability of SR hydromorphone as well as adverse effects were monitored.

Results: On D1, the mean intensity of dyspnea was 7.48 (SD=0.510). On D5 all patients were still on 8 mg of SR hydromorphone without the need of morphine for the breakthrough pain or dyspnea. On D5 the mean intensity of dyspnea was 2.48 (SD=0.770), with significantly less intensity compared to D1 ($p<0.001$). There were no registered side effects of SR hydromorphone.

Conclusion: Use of convenient SR hydromorphone resulted in sustained relief of dyspnea as well as pain with acceptable tolerability.

Key words: hydromorphone, dyspnea, cancer pain

Утицај различитих радиотерапијских режима на експресију BCL-2 протеина у HT29 ћелијској линији

Игор Ђан^{1,2}, Душка Тешановић^{1,2}, Димитар Јакимов¹, Весна Којић¹, Allesio Morganti³, Silvia Cammeli³, Гордана Богдановић²

¹ Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија; ² Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Србија; ³ Radiation Oncology Center, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy

Увод: Дозе у радиотерапији могу се испоручити у неколико режима зрачења: у хиперфракционисаном режиму (више дневних фракција са дозом до 1,5 Gy), хипофракционисаном режиму (дозе изнад 2,5 Gy) и конвенционалном режиму зрачења (1,8-2,2 Gy дневно). У стручној литератури постоји мало података о повезаности различитих режима зрачења и унутрашњег апоптотског пута. Један од кључних протеин овог сигналног пута је BCL-2.

Циљ овог рада је детекција експресије BCL-2 протеина у ћелијама хманог адекарцинома колона након зрачења различитим режимима.

Материал и методе: У овом раду су коришћене ћелије хуманог колоректалног карцинома HT29. Ћелије су зрачене уз помоћ специјално дизајнираног фантома од плексигласа. Зрачење је спроведено у два различита режима: хиперфракционисању и конвенционалном фракционисању. У оквиру оба режима, првог дана зрачења спроведено је зрачење ниским „priming“ дозама од 0,03, 0,05, 0,07 Gy; након 4 часа у хиперфракционисаном режиму примењена је доза од 1,3 Gy два пута дневно (са размаком од 4 часа) док је у конвенционалном режиму примењена једна доза од 2 Gy. Укупан третман је трајао 4 дана а преирадијација ниским дозама је спроведена само првог дана.

Резултати: Два режима зрачења индуковала су различиту експресију BCL-2 протеина. Разлика је евидентирана и код ћелија које су примиле ниске преирадијационе дозе праћене терапијским дозама као и за само терапијске дозе у различитим режимима без преирадијације ниским дозама. У хиперфракционисаном режиму је детектована нижа експресија BCL-2 протеина у поређењу са контролним, неозраченим, ћелијама и ћелијама зраченим конвенционалним режимом зрачења.

Закључак: Добијени резултати, нижа експресија BCL-2 протеина и консекутивно снажнија активација унутрашњег апоптотског пута, су указали на

потенцијалну корист од хиперфракционисаног режима зрачења у односу на конвенционални режим у HT29 ћелијској линији.

Кључне речи: апоптоза, BCL-2, хиперфракционисани режим зрачења, ниске дозе зрачења

Influence of different radiotherapy regimes on the BCL 2 protein expression in HT29 cell line

Igor Djan^{1,2}, Duska Tesanovic^{1,2}, Dimitar Jakimov¹, Vesna Kojic¹, Allesio Morganti³, Silvia Cammeli³, Gordana Bogdanovic²

¹ Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; ² Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia; ³ Radiaton Oncology Center, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy

Background: Radiotherapy doses can be delivered in hyper-fractionation regime (several daily fractions up to 1.5 Gy), hypo-fractionation regime (doses above 2.5 Gy) and conventional regime (1.8-2.2 Gy daily). There are insufficient data about association between different ionizing radiation doses regimes and inner apoptotic pathway. One of the key proteins in this pathway is BCL2.

The aim of this study was detection of BCL2 expression in human colon adenocarcinoma cells after different irradiation regimes in vitro.

Material and methods: Colorectal adenocarcinoma cell line HT29 was used in this study. Cells were irradiated using specially designed phantom. Following irradiation doses delivery was designed: hyper-fractionation and conventional radiotherapy regimes. Hyper-fractionation included pre-irradiation doses, "priming dose", of 0.03 Gy, 0.05 Gy and 0.07 Gy, followed, after 4 hours, by two daily "challenging doses" of 1.33 Gy (interval between doses was 4 h). Conventional regime included pre-irradiation doses of 0.03 Gy, 0.05 Gy and 0.07 Gy and after 4 hours irradiation by 2 Gy. In both regimes pre-irradiation was applied only on the first day, and whole irradiation was applied during 4 days.

Results: The difference in BCL-2 expression was detected between two regimes. Difference was noted for both cells irradiated by pre-irradiation "priming" doses followed by "challenging doses", and also for cells irradiated only by challenging dose. In hyper-fractionation regime lower BCL-2 expression was detected compared to both control, nonirradiated cells, and cells at conventional regime.

Conclusion: Results showed potential benefit of hyper-fractionation compared to conventional regime in HT29 cell line regarding lower BCL2 expression and consecutive stronger activation of intrinsic apoptotic pathway. These results should be confirmed in further study in vivo.

Key words: apoptosis, BCL-2, hyper-fractionation regimen, low dose irradiation

Меланом у Републици Српској – епидемиологија и преглед терапијских модалитета

Зденка Гојковић¹, Иванка Ракита¹, Радмила Рашета¹, Саша Јунгић¹, Милка Вјештица¹, Марина Штрбац¹, Јелана Берендика¹, Јелана Рожић¹, Предраг Дашић¹, Дејан Ђокановић¹

¹ Универзитетски Клинички центар Републике Српске, Клиника за онкологију

Увод: Инциденца меланома у Европи варира од 3 до 5 на 100.000 становника у медитеранским земљама, а највећа је у нордијским земљама од 12 до 25. Ултразубичасто зрачење је идентификовано као главни карциноген укључен у настанак меланома.

Циљ: Рад има за циљ ретроспективну анализу појединих карактеристика меланома, терапијске опције те корелацију са наводима из литературе.

Методе: Анализирани су сви морфолошки верификовани меланоми чија је дијагноза постављена у здравственим установама широм Републике Српске у једногодишњем периоду од 01.04.2016. до 01.04.2017. године. Подаци су преузети из историја болести (старосна доб, пол, BRAF статус, стадијум болести, терапијски модалитет).

Резултати: Анализирано је укупно 124 пацијента. Број новообољелих пацијената износи 89. Анализа је показала да је већи број обољелих мушког пола, старије животне доби преко 65 година живота. У вријеме постављања дијагнозе чак трећина пацијената имају узнапредовали стадијум болести (IIIc и IV). Од њих 62% је тестирана на BRAF мутацију. Пацијенти лијечени BRAF инхибитором, вемурафенибом, имају просјечан ПФС око 6 мјесеци. Пацијенти који нису погодни за тестирање или су негативни на BRAF V600 мутацију лијечени су цитотоксичним лијековима као што је дакарбазин, платински препарати или таксани са скромнијим терапијским учинком.

Закључак: У контексту нових достигнућа и медицинском напретку, постоје нове опције за пацијенте са узнапредовалим меланомом, укључујући

комбиновану терапију са анти-CTLA4 и анти-PD1 антитијелима, интралезиону терапију и терапију малим молекулима. Због тога би пацијенте требало усмјерити у специјализоване центре који омогућавају клиничка истраживања.

Кључне ријечи: меланом, инциденца, узнапредовали стадијум, имунотерапија

Melanoma in Republic of Srpska – epidemiology and review of therapeutical modalities

Zdenka Gojkovic¹, Ivanka Rakita¹, Radmila Raseta¹, Sasa Jungic¹, Milka Vjestica¹, Marina Strbac¹, Jelana Berendika¹, Jelana Rozic¹, Predrag Dasic¹, Dejan Djokanovic¹

¹ University Clinical Center of Republic of Srpska, Oncology Clinic

Introduction: The incidence of melanoma in Europe varies from 3 to 5 per 100,000 inhabitants in Mediterranean countries, and is the largest in the Nordic countries from 12 to 25. Ultraviolet radiation has been identified as the major risk factor.

Aim: The paper aims at a retrospective analysis of certain characteristics of melanoma, therapeutic options and correlation with the citations in the literature.

Methods: We analyzed all the morphologically verified melanomas which were diagnosed in health facilities throughout the Republic of Srpska in a one-year period from 01. 04. 2016. to 01. 04. 2017. The data are taken from the history of the disease (age, gender, BRAF status, stage of disease, therapeutic modality).

Results: A total of 124 patients were analyzed. The number of newly diagnosed patients is 89. The analysis showed that a greater number of male males, older than 65 years of age. At the time of diagnosis, a third of patients have advanced stage of illness (IIIc and IV). Of these, 62% were tested on the BRAF mutation. Patients treated with BRAF inhibitors, vemurafenib, have an average PFS of about 6 months. Patients who are unsuitable for testing or are negative on the BRAF V 600 mutation have been treated with cytotoxic drugs such as dacarbazine, platinum agents or taxanes with inferior therapeutic effect.

Conclusion: In the context of new advances and medical advancement, there are new options for patients with advanced melanoma, including combined anti-CTLA4 and anti-PD1 antibody therapy, intralateral therapy, and small molecule therapy. Therefore, patients should be directed to specialized centers that enable clinical research.

Key words: melanoma, incidence, advanced stage, immunotherapy

Брз терапијски одговор BRAF мутираног, волуминозног, метастатског меланома коже леченог Вемурафенибом – приказ случаја

Сузана Матковић¹, Нада Бабовић¹, Кристина Јушкић¹

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Увод: Откриће BRAF V600 мутације MAP киназа/ERK сигналног, интаћелијског пута трансдукције код око 50% пацијента са меланомом коже драматично је изменило парадигму лечења. Вемурафениб, високо селективни BRAF V600 инхибитор је први из ове групе лекова који је у клиничким студијама фазе III показао продужење укупног преживљавања (ОС) и времена до прогресије болести (ПФС) уз прихватљив профил токсичности у односу на стандардне цитотоксичне лекове. Терапијски одговор се региструје у више од 50% пацијената, често је веома брз (< 1 месец) чак и код волуминозне болести. Међутим, просечно трајање терапијског одговора је око 6 месеци услед развоја резистенције која води прогресији болести.

Циљ: Приказ случаја пацијента са волуминозним, BRAF-мутираним, дисеминованим меланомом коже леченим Вемурафенибом у Институту за онкологију и радиологију Србије уз преглед литературних података.

Методe: Процена терапијског одговора код пацијента са волуминозним, BRAF мутираним дисеминованим меланомом коже током примене терапије Вемурафенибом.

Резултати: Лечење BRAF мутираног, меланома коже са рег тагнит локалним рецидивом, метастазама у плућима, слезини, паренхиму и хилусу јетре започето је терапијом Вемурафениб у дози 2×960 мг рег ос дневно. Две недеље од почетка терапије региструје се регресија рецидива за 50%, а прва процена укупног терапијског одговора након два месеца терапије показује парцијални одговор који се одржавао и након четири месеца те-

рапије. У даљем току болест прогредира и терапија Вемурафенибом се прекида након шест месеци.

Закључак: Примена лекова из групе BRAF инхибитора је разуман избор системског лечења волуминозног, BRAF мутираног метастатског меланома коже када се жели постићи повољан терапијски одговор уз брзо смањење туморског оптерећења, палијација симптома и побољшање квалитета живота.

Кључне речи: метастатски меланом, вемурафениб, волуминозна болест

Fast response of BRAF mutated, high volume metastatic cutaneous melanoma treated with Vemurafenib – a case report

Suzana Matkovic¹, Nada Babovic¹, Kristina Juskić¹

¹ Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: Discovery of BRAF V600 mutation MAP kinase/ERK signal transduction pathway in more than 50% patients with cutaneous melanoma has dramatically changed treatment paradigm. Vemurafenib, highly selective BRAF V600 inhibitor is the first one in this group of medication, which has, in phase III clinical trials shown the prolongation of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) with acceptable toxicity profile in regard to standard cytotoxic therapy. Therapy response, which is registered in more than 50 % of patients, is often very rapid (< 1 month) even in voluminous disease. However, average duration of therapy response is around 6 months, due to resistance development, which leads to disease progression.

Aim: A case report of BRAF-mutated, high volume, metastatic cutaneous melanoma and review of the literature.

Methods: Therapy response evaluation at 42 years old male, with BRAF-mutated, disseminated, voluminous skin melanoma, during the use of target therapy Vemurafenib.

Results: Treatment of BRAF mutated, skin melanoma with per magnum local relapse, metastases in the lungs, spleen and liver started with Vemurafenib at a dose of 2×960 mg, orally, per day. Two weeks after the start of the treatment regression of relapse is recorded by 50%, and the first assessment of the overall therapeutic response after two months of therapy shows a partial response that was maintained even after four months of therapy. In the fur-

ther course, the disease progresses and treatment with Vemurafenib is interrupted after six months.

Conclusion: BRAF inhibitors can be reasonable therapeutic approach for BRAF-mutated, high volume, metastatic cutaneous melanoma with rapid response induction, associated with symptom control and quality of life improvement.

Key words: metastatic melanoma, vemurafenib, high volume disease

ИЗЛОЖБА ПОСТЕРА POSTER EXHIBITION

Карцином жучне кесе као хируршки проблем – приказ случаја Срђан Ђорђевић, Вук Милутиновић	199
Gallbladder carcinoma as a surgical problem – a case report Srdjan Djordjevic, Vuk Milutinovic	200
Развој онкологије у Пчињском округу – седам година рада Дневне болнице за хемиотерапију Врање Коста Здравковић, Јелена Здравковић	200
Development of oncology in Pčinja district – seven years of Daily hospital for chemotherapy Vranje Kosta Zdravkovic, Jelena Zdravkovic	201
Лимфосцинтиграфија: оптимална визуализација стражарског лимфног нодуса код меланома – петогодишње искуство Ана Кољевић Марковић, Слободан Тасић, Љиљана Мијатовић Теодоровић, Иван Марковић, Марко Бута	202
Lymphoscintigraphy: sentinel node optimal visualization in melanoma – five years experience Ana Koljevic Markovic, Slobodan Tasic, Ljiljana Mijatovic Teodorovic, Ivan Markovic, Marko Buta	203

Карцином жучне кесе као хируршки проблем – приказ случаја

Срђан Ђорђевић¹, Вук Милутиновић²

¹ Служба Опште хирургије, Општа Болница „Вршац“, Вршац, Србија; ² Одељење патологије, Општа Болница „Вршац“, Вршац, Србија

Увод: Преоперативна дијагноза раног карцинома жучне кесе се сматра тешком и изузетном. Рани стадијум карцинома жучне кесе је асимптоматски. Када је симптоматски, абдоминални бол је најчешћи симптом праћен жутицом и губитком тежине, који су обично знаци напредне болести. Рак жучне кесе је ретка болест, иако је то најчешћа болест билијарног тракта. Њена инциденца се повећала у последњих 20 година, због веће преваленце лапароскопске холецистектомије и случајно откривених карцинома жучне кесе. Инциденца знатно већа код жена (3:1) и чешће се дешава код пацијената старијих од 40,5. Учесталост рака жучне кесе се заснива на централном етиолошком фактору холелитијазе, са варијацијама у географији и раси, који одражавају појаву жучног камења болест. Холелитијаза се сматра примарним етиолошким факторима код рака жучне кесе, што доводи до хроничне запаљења слузокоже, дисплазије и каснијих малигних трансформација.

Циљ рада био је да се на основу патохистолошких карактеристика карцинома нађеног у холецистектомисаној жучној кеси жене старе 70 година, определимо за даљи ток лечења.

Методологија: Анализирани су резултати оперисаних пацијента на одељењу хирургије Опште болнице у Вршцу, у период од 2011 до 2016 године.

Закључак: Када се открије случајни канцер, третман и лечење треба одредити према ширењу тумора и дубини, као и пацијентовој старости, додатним здравственим проблемима и очекиваном животном веку.

Кључне речи: Жучна кеса, Холецистектомија

Gallbladder carcinoma as a surgical problem – a case report

Srdjan Djordjević¹, Vuk Milutinović²

¹ Surgery Department, General Hospital „Vrsac“, Vrsac, Serbia; ² Pathology Department, General Hospital „Vrsac“, Vrsac, Serbia

Introduction: Preoperative diagnosis of early gall bladder cancer is considered difficult and exceptional. Early stage of gallbladder cancer is asymptomatic. When symptomatic, abdominal pain is the most common symptom followed by jaundice and weight loss, which are usually signs of advanced disease. Gallbladder cancer is a rare disease, although it is the most common disease of the biliary tract. Its incidence has increased over the past 20 years, due to a greater prevalence of laparoscopic cholecystectomy and accidentally detected gallbladder carcinoma. The incidence is significantly higher in women (3: 1) and is more common in patients older than 40.5. The incidence of gallbladder cancer is based on the central etiological factor of cholelithiasis, with variations in geography and race, which reflect the occurrence of gallstones disease. Cholelithiasis is considered to be primary etiological factors in gallbladder cancer, leading to chronic mucosal inflammation, and dysplasia and subsequent malignant transformations.

The aim of this paper was to determine the further course of treatment based on the pathohistological characteristics of the carcinoma found in the cholecystectomized gallbladder, 70 years of age.

Methodology: The results of patients undergoing surgery at the General Hospital in Vrsac in the period from 2011 to 2016 were analyzed.

Conclusion: When random cancer is detected, treatment and treatment should be determined according to tumor spread and depth, as well as the patient's age, additional health problems and life expectancy.

Key words: gallbladder, cholecystectomy

Развој онкологије у Пчињском округу – седам година рада Дневне болнице за хемиотерапију Врање

Коста Здравковић¹, Јелена Здравковић²

¹ Дневна болница за хемиотерапију, Здравствени центар Врање, Србија;

² Служба за лабораторијску дијагностику, Здравствени центар Врање, Србија

Број болесника умрлих од канцера се из године у годину повећава, тако да је сада смртност од канцера на другом месту, после смртности од кар-

диоваскуларних болести. Тај податак захтева стално унапређење система здравствене заштите у домену онкологије.

У Здравственом центру Врање Онколошки диспанзер је формиран 1970. године са једним лекаром и једним медицинским техничарем. Број болесника на дневном нивоу је био до десет. Хемиотерапија се није апликовала. Већ осамдесетих година број болесника на дневном нивоу се повећава на 20 и почиње се са апликацијом хемиотерапије. Болесници су након приказа на конзилијуму неког референтног центра и прегледа од стране лекара из онколошког диспанзера упућивани у болницу ради примене терапије. Од 2002. године због повећаног обима посла (до 40 болесника на дневном нивоу) повећава се и кадар диспанзера, те од тада раде два лекара и два медицинска техничара.

Од јула месеца 2007. године први пут са онколошким болесницима ради специјалиста интерне медицине. Након писања елабората о потреби за оснивањем, те позитивног мишљења Завода за јавно здравље Врање, а затим и Министарства Здравља РС, 24.12.2009. оснива се Дневна болница за хемиотерапију ЗЦ Врање.

Кадровски формирана са два лекара специјалиста интерне медицине, лекаром на специјализацији, четири медицинска техничара, ова служба постаје стуб онкологије Пчињског округа. Од марта месеца 2010. године у свом раду врши и конзилијарне прегледе, заједно са лекарима из КЦ Ниш. Од јула месеца 2015. године један од лекара завршава ужу специјализацију из области онкологије.

За седам година постојања службе обављено је 14435 конзилијарних, 48564 специјалистичких прегледа и апликовано 20574 терапија.

Кључне речи: Пчињски округ, дневна болница за хемиотерапију

Development of oncology in Pčinja district – seven years of Daily hospital for chemotherapy Vranje

Kosta Zdravkovic¹, Jelena Zdravkovic²

¹ Daily hospital for chemotherapy, Health Center Vranje, Serbia

² Department of Laboratory Medicine, Health Center Vranje, Serbia

Number of patients died from cancer is growing year by year, and nowadays cancer is the second commonest cause of death after cardiovascular diseases. This fact calls for continuous improvement of healthcare system in the oncology area.

In Healthcare center Vranje, oncologic dispensary was created in 1970 having only one medical doctor and one medical technician. Number of patients was up to ten daily and chemotherapy was not administered. In the eighties, number of patients increased to 20 per day and administration of chemotherapy was implemented. Patients would be first presented to tumor boards in one of the referral centers and after physical examination performed by medical doctor in oncology dispensary they would be referred into hospital for administration of therapy. In 2002 the workload had increased (mainly due to fact that number of patients rose to 40 per day), which resulted in employment of two medical doctors and two medical technicians in the dispensary.

Starting from the July 2007, for the first time patients are being treated by MD who has specialized in internal medicine. After approval of the Ministry of Health of the Republic of Serbia, on December 24, 2009, the Daily hospital for chemotherapy of Healthcare center Vranje was established.

The Daily hospital consisted of two medical doctors who specialized in internal medicine, one resident physician, four medical technicians becomes a cornerstone of oncology in Pcinja district of Serbia. Since March 2010, the tumor board consisted of selected physicians from both Healthcare center Vranje and Clinical center Nis was established locally, and starting from July, 2015, one of the physicians completes subspecialty training in oncology.

In seven years of existence of Daily hospital were performed 14435 tumor board examinations, 48564 specialist examinations and 20574 therapies were administered.

Key words: Pcinja district, daily hospital for chemotherapy

Лимфосцинтиграфија: оптимална визуализација стражарског лимфног нодуса код меланома – петогодишње искуство

Ана Кољевић Марковић¹, Слободан Тасић¹, Љиљана Мијатовић Теодоровић^{1,2}, Иван Марковић^{1,3}, Марко Бута^{1,3}

¹ Институт за онкологију и радиологију Србије; ² Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу; ³ Медицински факултет Универзитета у Београду Србија

Увод/циљ: Ретроспективна процена 2012.-2017. резултата постоперативне лимфосцинтиграфије и детекције стражарских лимфних нодуса (СЛН) код меланома.

Пацијенти/метода: Од укупно 105 пацијената старосне доби 53 (18-81) г; у 72 (68%) пацијента је био заступљен Breslow I/II, дебљина лезије median 1,5 мм, а код 33 (32%) пацијената Breslow II/IV – дебљина лезије median 1,9 мм. Локализација меланома: труп 81 (77%), рука/нога 20 (19%) и глава/врат 4 (4%). Према EANM протоколу (2009) обављена су сцинтиграфска испитивања на Simens e-sat gata камери са наночестицама IBA CIS (32-178 nm). За интраоперативну биопсију СЛН коришћена је гама проба.

Резултати: Укупно је визуализовано 155 лимфних нодуса код 95 пацијената. У раној аквизицији (30 мин) код 18 (17%) пацијената су се приказали аберантни лимфни путеви и нодуси. Одложени снимци су приказали СЛН код 77 (73%) пацијената. Код 27 (26%) пацијената са меланомом трупа и ноге визуализовано је више лимфних басена. Број лимфних нодуса визуализованих код једног пацијената је варирао од 2-22. Метастазе СЛН су хистопатолошки потврђене код 10 (9,5%) пацијената (само једна микрометастаза); Breslow II (3 пацијента), III (5 пацијената) а IV (2 пацијента); анатомске локализације меланома: труп (6 пацијената), нога (2 пацијента), рука (1 пацијент) и уво (1 пацијент). СЛН су визуализовани у касној фази – после 30 мин (!). Сензитивност сцинтиграфског испитивања је била 90% (један лажно негативан), а негативна предиктивна вредност: 95%. Праћење 33 (32%) пацијената са виским ризиком показало је погоршање код 9 (8,6%) пацијената – као локални рецидив, места-зе у јетри, ЦНС-у и кожи. СЛН су били позитивни код пет (од 9 пацијената).

Закључак: Наши резултати потврдили су значај лимфосцинтиграфије у индентификацији басена виског ризика и правог стражарског нодуса у аберантним лимфним путевима насталим после ексцизије меланома. Биопсија СЛН вођена гама пробом је била ефикасна код пацијената са виским ризиком.

Кључне речи: меланом, стражарски нодус, лимфосцинтиграфија

Lymphoscintigraphy: sentinel node optimal visualization in melanoma – five years experience

Ana Koljevic Markovic¹, Slobodan Tasic¹, Ljiljana Mijatovic Teodorovic^{1,2}, Ivan Markovic^{1,3}, Marko Buta^{1,3}

¹ National Cancer Research Center Serbia; ² Medicine Faculty University of Kragujevac; ³ Medicine Faculty University of Belgrade Serbia

Introduction & Aim: Retrospective evaluation 2012-2017 of postoperative lymphoscintigraphy and sentinel node (SLN) detection in melanoma.

Patients & Methods: 105 patients (pts) age 53 (18-81) were gathered: Breslow I and II: 72 (68%) pts thickness median – 1.5mm; Breslow III and IV: 33 (32%) pts, median thickness – 1.9 mm. Anatomical locations of melanoma were: on trunk 81 (77%), on arm/leg 20 (19%) and on head/neck 4 (4%). EANM guidelines (2009) were followed for acquisitions on Siemens ecam gamma camera; with IBACIS nanoparticles (32-178nm). Supporting intraoperative gama probe enabled the biopsy harvest of hottest SLN.

Results: Total off 153 lymph nodes were visualized in 95(90%) pts. In early acquisition (30 min) lymph nodes and aberrant lymph routs were visualized in 18 (17%). In delayed acquisitions SLN were visualized in 77 (73%)pts. In 27 (26%) pts lymph nodes were detected in more than one basin (truncal and leg melanoma). Nodes amount per pts varied (2-22). Histopathology revealed in 10 (9,5%) pts metastases (only one had micormetastases); Breslow II (3pts), III (5 pts) and IV (2pts); anatomical location: on trunk (6 pts), leg (2 pts), arm (1 pts) and ear (1 pts). SLN in this group were visualized in late scans after 30min (!). The sensitivity of our multiphase scintigraphy was 90% (one false negative), and negative predictive value was 95%. Follow up in 33 (32%) pts with high risk showed exacerbation in 9 (8,6%) pts (SLN biopsy was positive in five) as local recurrence, liver metastases and multiple metastases (lenticular+CNS).

Conclusion: Our results confirm the usefulness of preoperative dual phase lymphoscintigraphy protocol in identification of basins at high risk and facilitated identification of true SLN in aberrant lymph routes after excision of melanoma. The following SLN biopsy was efficient for high risk melanoma patients.

Key words: melanoma, sentinel node, lymphoscintigraphy

СЕСИЈА 1:

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ ПРИСТУП У ЛЕЧЕЊУ И ЗДРАВСТВЕНОЈ НЕЗИ ОБОЛЕЛИХ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Мултидисциплинарни приступ у лечењу и здравственој нези оболелих од карцинома дојке	
Јадранка Марковић	207
Епидемиологија карцинома дојке	
Вера Мандић, Светлана Ристић, Ана Јовићевић	208
Генетичко тестирање панела гена за наследни карцином дојке	
Милица Матас, Ана Кривокућа, Мирјана Бранковић-Магић	209
Инвазивне дијагностичке процедуре у дијагностиковању карцинома дојке	
Милена Грчић	210
Хирургија карцинома дојке – лечење и здравствена нега оболелих	
Милица Крљар	211
Модалитети у позиционирању и имобилизацији пацијенткиње за примену напредних техника РТ регије дојке	
Илија Чурић	212
Новине у лечењу карцинома дојке – примена субкутаног Херцептина – сестрински аспекти	
Јасмина Митровић, Гордана Фаркић	213
Значај саветодавне подршке за оболеле од малигнух тумора дојке	
Сандра Бијелац	214



Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара
и здравствених техничара Србије – огранак Београд



Мултидисциплинарни приступ у лечењу и здравственој нези оболелих од карцинома дојке

Јадранка Марковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Карцином дојке је најчешћи злоћудни тумор у жена. Тумор се најчешће открива као палпабилан болан чвор или мамографски. Ретко се јавља пре 25 и после 80 године живота. У већини развијених земаља број жена оболелих од рака дојке у сталном је порасту, а исти тренд је примећен и у Србији. Фактори ризика су женски пол, године старости, генетски фактори, претходни карцином дојке и бенигне пролиферативне болести дојке, репродуктивни фактори, употреба хормонских препарата, гојазност, густина ткива дојке на мамографском снимку. Институт за онкологију и радиологију Србије се бави селективним скринингом који омогућава детекцију минималног рака дојке и правовремену дијагностичку и терапијску хирургију окултних лезија у дојци. За детекцију карцинома дојке користи се мамографија, ехотомографија дојки, магнетна резонанција. Савремена медицинска технологија и дијагностичке методе омогућавају рано откривање карцинома дојке, а самим тим и поштедне хируршке интервенције. Врста и мутилантност хируршког захвата зависи од величине, локализације и хистолошког типа тумора, као и од захваћености регионалних лимфних чворова метастазама из дојке. Лечење карцинома дојке је мултидисциплинарно и планира се на основу ТНМ класификације и стадијума болести. У лечењу карцинома дојке примењује се локорегионални третман и системска терапија. У локорегионалном третману примењују се поштедни хируршки захвати у комбинацији са радиотерапијом чији је основни циљ апликовање високе дозе зрачења на планирани циљани волумен уз максималну поштеду органа од ризика. Радио терапија спада у локални третман и примењује се у лечењу свих стадијума болести почев од раног карцинома, након

поштедне операције и мастектомије, преко локално узнапредовалих тумора па до метастатске болести. У системској терапији користе се хемио-терапијски режими, ендокрина терапија код хормоносензитивних карцинома дојке, биолошка терапија. Здравствена нега као део савременог лечења је стручно поље рада медицинских сестара и техничара са јасно дефинисаним циљевима и задацима. Усмерена је на појединца, према његовим актуелним и потенцијалним проблемима. Медицинска сестра-техничар као члан мултипрофесионалног тима у свом раду, континуирано прати стање болесника, спроводи специфичне сестринске интервенције у превенцији, лечењу, третману нежељених ефеката примењене терапије, психосоцијалној рехабилитацији и едукацији оболелих од карцинома дојке.

Кључне речи: карцином дојке, лечење, здравствена нега

Епидемиологија карцинома дојке

Вера Мандић, Светлана Ристић, Ана Јовићевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Карцином дојке у Србији је најчешћи малигни тумор код жена- оболели свака 8 жена, годишње се региструје око 4000 новооболелих (25,8% инциденца) и преко 1600 умрлих (18% морталитета) жена. Значајан је узрок превремене смрти код жена по броју изгубљених година живота: водећи узрок превремене смрти код жена 25 – 44 г. а трећи узрок превремене смрти код жена 45 – 65 г. Редовни прегледи су најзначајни вид превенције карцинома дојке и омогућавају да се болест открије у почетној фази када је лечење једноставније и веома успешно. У Србији је току спровођење Националног програма скрининга за рак дојке којим су обухваћене жене старости од 50-69 година.

Циљ рада је да прикаже значај карцинома дојке као и улогу медицинске сестре/техничара у његовој превенцији и раном откривању.

Материјал и методе: Анализа епидемиолошке ситуације карцинома дојке на основу података о инциденци и смртности у нашој земљи.

Резултати: У Институту за онкологију и радиологију Србије у 2016. години регистроване су 1412 новооболеле жене. У тренутку постављања дијагнозе код 45,2% жена, дијагностиковане су регионалне метастазе, код 41,4% радило се о локализованој болести док је само код 2,2%. у питању био *in situ* стадијум болести. Код 46,98% жена дијагностикована је величина тумора, од 11-20 мм.

Од 2012. године започет је Национални скрининг програм за рак дојке у који је укључено 35 домова здравља (8 из Београда, 27 у унутрашњости). До сада је програмом обухваћено односно позиви су послати за 128.845 жена. На преглед се одазвало 49.583 жена односно 38.48% позваних жена. Број жена са позитивним мамографским налазом је 4225 (8,52%), малигна болест је потврђена је код 185 жена што чини 0,37%.

Закључак: С обзиром на високу учесталост и високу смртност карцинома дојке у Србији као и неадекватан одзив жена у скрининг програму, неопходно је активно укључивање медицинских сестра/техничара у едукацију становништва и мотивисање жена за учешће у скрининг програму који представљају приоритет у борби против карцинома дојке.

Кључне речи: карцином дојке, превенција, рано откривање

Генетичко тестирање панела гена за наследни карцином дојке

Милица Матас, Ана Кривокућа, Мирјана Бранковић-Магић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Наслеђене штетне генетичке варијанте у тумор супресорним генима *BRCA1* и *BRCA2* доприносе повећаном ризику за наследни карцином дојке и јајника. Иако су најчешће промене у наследном карциному дојке управо мутације у *BRCA1/2* генима, оне ипак описују мање од 20% случајева наследног карцинома. Велики број породица са израженом породичном историјом карцинома дојке и јајника нема детектоване *BRCA1/2* мутације. Захваљујући развоју нових технологија а првенствено нове генерације секвенцирања (НГС), откривени су други гени чије мутације доприносе настанку наследне предиспозиције.

У Лабораторији за молекуларну генетику Института за онкологију и радиологију Србије технологија НГС се успешно спроводи од априла 2016. у циљу детекције наследне предиспозиције за карцином дојке и/или јајника. Ова технологија омогућила је истовремено секвенцирање више узорака ођедном као и истовремено тестирање панела гена за сваког од пацијената што је значајно убрзало процес тестирања и издавања резултата. До септембра 2017. године смо тестирали 69 испитаника из породица са карциномима дојке и јајника на присуство мутација у панелу 19 гена препорученом од стране NCCN-а (*National Comprehensive Cancer Network*).

Укупно смо детектовали 11 штетних мутација у *BRCA* генима (15.9%) од којих је 9 (13%) у *BRCA1* и 2 (2.9%) у *BRCA2* гену. Све мутације у *BRCA* генима су потврђене Сангеровим секвенцирањем. Поред мутација у *BRCA* генима, пронашли смо и штетне мутације у другим генима асоцираним са наследним карциномом дојке, а то су: 3 штетне мутације у гену *PALB2* (4.3%), 3 штетне мутације у гену *CHEK2* (4.3%), 1 штетну мутацију у *ATM* гену (1.4%) и 1 мутацију у гену *PMS1* (1.4%). Поред штетних мутација, детектовали смо и варијанте чији клинички значај тек треба да се утврди, у генима *NBN*, *CDH1* и *RET*.

Имплементација НГС-а омогућила је ефикаснију и поузданију детекцију мутација и значајно је убрзала процес тестирања у Лабораторији за молекуларну генетику Института за онкологију и радиологију Србије. Учесталост детектованих мутација уклапа се у литературне податке а чињеница да смо пронашли штетне мутације и у другим генима указује на значај адекватног генетичког саветовања као и анализе ширег панела гена у Србији.

Кључне речи: карцином дојке, генетичко тестирање

Инвазивне дијагностичке процедуре у дијагностиковању карцинома дојке

Милена Грчић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Карцином дојке је најчешће малигно обољење жена у Србији. Мамографија и УЗ дојке су основне неинвазивне дијагностичке методе које претходе инвазивним дијагностичким методама. У Институту за онкологију и радиологију Србије од 2006. се раде инвазивне дијагностичке процедуре на столу за стереотаксичне методе Holodzikov Multicer. SVAB је инвазивна стереотаксична процедура. Индикације су суспектне калцификације у дојци BI RADS 4a. ROLL је стереотаксична инвазивна метода. Индикације за ову методу је BI RADS 4aб. Ова метода претходи отвореној хирушкој биопсији на одељењу хирургије. Мале промене у дојци које се УЗ дијагностикују под контролом УЗ и адекватног пиштоља се одстрањују из дојке. Индикација за методу је BI RADS 4a. Ова метода се ради у локалној анестезији. Високо суспектне мале промене у дојци виђене УЗ радиолози обележавају радиоколоидом Tc99m или мартирају на кожи. Ова процедура претходи отвореној хирушкој биопсији. Индикација за ову процедуру је промена која се класификује као BI RADS 4b. Промене у дојци које се УЗ виде а квалифику-

је као цисте биоптирају се танком иглом и то је аспирациона пункција теч-
ног садржаја.

Кључне речи: карцином дојке, инвазивне дијагностичке методе, BI RADS

Хирургија карцинома дојке – лечење и здравствена нега оболелих

Милица Крљар

Институт за онкологију и радиологију Србије

Хирургија карцинома више не представља само оперативно лечење кли-
нички евидентне болести као ни палијативно збрињавање узнапредова-
лог карцинома. Савремена технолошка и научна достигнућа са краја XX и
почетком XXI века приближила су клиничкој пракси откривања ране, асимп-
томатске фазе болести, а са друге стране и разлога настајања и насле-
ђивања карцинома. Открићем мутација на нивоу гена у крви чланова по-
родица код наследних форми рака улога хирургије добила је огроман
значај у примарној превенцији карцинома дојке. Увођење масовног скри-
нинга за рак дојке, значајно су повећали проценат откривања раног, асимп-
томатског облика болести, што представља секундарну превенцију. Улога
хирургије је и ту на првом месту, а често и једини и довољни облик лече-
ња. Савремени радиодијагностички апарати и методе обележавања не-
палпабилних лезија у дојци (мање од 1 цм) омогућавају поштедну немути-
лантну хирургију рака. Провера стражарских лимфних нодуса (СЛН) у слу-
чају да они нису захваћени метастазама је довољна процедура, чиме се
избегавају некада озбиљне компликације дисекционе хирургије карцино-
ма. Поштедне операције због рака дојке, примарне реконструкције, СЛН
биопсије, представљају терцијарну превенцију односно избегавање ком-
пликација због операције. Врста и мутилантност хируршког захвата зави-
си од величине, локализације и хистолошког типа тумора као и од захва-
ћености регионалних лимфних чворова метастазама из дојке. Савремене
оперативне технике, технолошка помагала, модерни анестетици, искуство
хируршког тима и беспрекорна здравствена нега су неопходни предуслов
лечења и излечења онколошких пацијената. Преоперативна припрема
пацијента започиње када се спроведу све дијагностичке процедуре и по-
стави индикација за хируршко лечење. Пријем пацијента се планира на
основу конзилијарне одлуке и предвиђене процедуре. Улога медицинске

сестре-техничара у преоперативној припреми је пружање психолошке подршке као и непосредна припрема (физичка, лабораторијска, медикаментозна и премедикација). Активности медицинске сестре-техничара у постоперативном току (рана реанимација, контрола завоја, дренажног садржаја и превијања, физикална и психо-социјална рехабилитација као и едукација пацијента) су од изузетног значаја за брз опоравак пацијента. Последице оперативног захвата на дојци су укоченост раменог појаса, хипертонус мишића рамена и врата, болни синдром и дисбаланс тела. Ради превенције ових компликација неопходно је започети са раном рехабилитацијом унутар 24 часа од операције. Она се огледа у примени вежби за позиционирање руке у кревету, као и у активним вежбама за повећање покретљивости вратне кичме, повећање покретљивости зглоба рамена, истезање пекторалног мишића, јачање снаге мишића раменог појаса и руке, те обука заштитним положајима код активности свакодневног живота. Непредвидиви, болни догађаји као што су оперативни захват, губитак дела тела или неке телесне функције, узроци су осећаја губитка контроле, губитка до тада утврђених социјалних улога и односа, изолације и стигматизације. Због тога је од велике важности благовремено пружање психо-социјалне подршке, процена захтева насталих услед нових околности и сагледавање болести на начин на који је оболели доживљавају и виде.

Кључне речи: карцином дојке, хируршко лечење, здравствена нега

Модалитети у позиционирању и имобилизацији пацијенткиње за примену напредних техника РТ регије дојке

Илија Чурић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: За спровођење напредних радиотерапијских техника у третману малигнух тумора регије дојке поред захтевног технолошког нивоа опремљености радиотерапијског одељења од кључног значаја су правилно позиционирање и репозиционирање пацијенткиње у адекватана и комфоран положај, као и фиксација у положају-имобилизација-постављање маркација за третман и верификација третмана.

Циљ: Постављање пацијенткиње и имобилизацију спроводе радиотерапијски техничари по протоколу лечења одељења. Маркације се постављају ради прецизног спровођења третмана.

Методологија: У радиотерапијском приступу лечења карцинома дојке заступљена су три основна положаја пацијенткиње: супинациони хоризонтални положај, супинација у инклинацији и положај у пронацији. Основни циљ је да се обезбеди да се дојка максимално издигне на зиду грудног коша и тако омогући да пацијенткиња буде у симетричном положају што представља предуслов за правилну расподелу терапијске дозе унутар ткива зрачене дојке/регије, али и обезбеди максимална поштеда околног здравог ткива. Пацијенткиње са волуминозним дојкама и адипозне пацијенткиње позиционирају се искључиво у инклинацији. Код пацијенткиња са пендулационим дојкама примењује се положај у пронацији на специјално конструисаном имобилизационом средству. Да би правилно одабрани положај дао резултат, при започињању третмана у односу на план делинеације, спроводи се померање у односу на иницијалне маркације са ЦТ Симулатора, које су тетовиране на кожи пацијента. Положај и сталност нових маркација је од изузетне важности за свакодневно репозиционирање и неопходно је осигурати их на кожи пацијента. То се ради применом боје или фломастерима. Постоји могућност заштите маркација специјалним провидним водоотпорним фластером. У мањем броју случајева репозиционирање се спроводи свакодневно по плану из иницијалних маркација.

Резултат: Правилно позиционирање и имобилизација уз осигурани положај маркација редовно се проверавају путем портал верификације. Неопходно је једном недељно радити проверу верификацију да би се осигурао квалитет третмана.

Закључак: Правилно спроведене процедуре омогућавају исправност спровођења третмана

Кључне речи: Позиционирање, имобилизација, маркације, верификација, РТ третман

Новине у лечењу карцинома дојке – примена субкутаног Херцептина – сестрински аспекти

Јасмина Митровић, Гордана Фаркић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Развој модерне онкологије непосредно је повезан са напретком у области молекуларне биологије, захваљујући којом је откривен низ ту-

морских антигена који су сада „мета“ савремене тзв. циљне онко-терапије. Напредак истраживања у области фармакологије и фундаменталних наука свакодневно указује на нове методе лечења. Примена нових лекова може да доведе до даљег побољшања лечења и унапређења квалитета живота лечених болесница. Према резултатима великих клиничких истраживања, када се стандардној хемиотерапији дода моноклонско анти тело, долази до значајног повећања стопе преживљавања болесница.

Циљ: Активности медицинских сестара током примене биолошке терапије или терапије моноклонским антителима.

1. Упознавање са њеним нежељеним ефектима

Најбоља информација је она која је сигурна, конзистентна, искрена, улива поверење и подстиче пацијента.

Закључак: Континуирана едукација сестара на пољу биолошке терапије омогућава упознавање са својством лека, начином апликације, препознавање степена и врсте токсичности лека, а све у циљу спречавања нежељених ефеката терапије и постизању бољег квалитета живота болесница.

Кључне речи: карцином дојке, биолошка терапија, континуирана едукација сестара.

Значај саветодавне подршке за оболеле од малигнух тумора дојке

Сандра Бијелац

Институт за онкологију и радиологију Србије

Психичке последице дијагностике и лечења малигног обољења овог органа могу бити, а у пракси најчешће јесу, изузетно значајне за квалитет живота оболеле жене и њене породице. Оболеле се суочавају са бројним психолошким проблемима као што су емоционална нестабилност, промена перспективе о будућности, осећања усамљености, напуштености, маргинализације, стигматизације, интер и интра персонални проблеми. Сви они могу се јавити током различитих фаза болести и лечења са различитим психолошким последицама које могу варирати на континууму од благих поремећаја расположења и поремећаја у социјалном функционисању, па све до озбиљних психијатријских коморбитета.

У литератури се проналазе подаци да су најчешћи проблеми са којима се оболеле суочавају пре свега, депресивни поремећаји, поремећаји при-

лагођавања, анксиозни поремећаји, сексуалне дисфункције, различити когнитивни поремећаји, као и низ других проблема који се односе на суицидалне идеје, немогућност доношења одлука, процес туговања, квалитет живота, духовна и религијска питања.

Бројна истраживања су показала да је степен анксиозности код оболелих од малигнух обољења већи у односу на популацију без малигног обољења, а њено непрепознавање и не третирање могу довести до озбиљних поремећаја, који утичу на свеукупан квалитет живота.

О повезаности депресије и карцинома постоје бројни докази, с преваљеном депресијом код солидних тумора од 20 до 50%. Депресија је између осталог, повезана са лошом комуникацијом и сарадљивошћу оболеле особе и мањом жељом за терапијским процесима. Утицај депресије на преживљавање још увек није доказан али се депресија повезује са бржом прогресијом болести.

Клиничка пракса и истраживања показали су да психотерапија може побољшати квалитет живота пацијента. Утврђено је да може да подигне квалитет живота оболеле особе, помогне у смањењу анксиозности и депресије које се најчешће јављају код људи који се суочавају са малигним обољењем.

У нашој средини не постоји структурирана и континуирана, саветодавна и психотерапијска бригаа о женама које су завршиле специфично онколошко лечење. Такође постоји отпор како у широј популацији, тако и код једног дела медицинских радника, према саветодавном раду, изједначавањем овог облика рада са менталним обољењима, што додатно отежава положај жена које поред соматских имају и психолошке тешкоће у почетним фазама онколошког лечења.

Саветодавна и психотерапијска помоћ (индивидуална и/или групна) одавно су стандард у развијеним земљама Европе и света.

Спровођење структурираних саветодавних радионица са јасно дефинисаним циљевима, стручно вођеним и у почетним фазама специфичног онколошког лечења, омогућили би пацијенткињама отклањање сметњи у емоционалном, соматском и социјалном функционисању, смањење и заустављање даље патње, а стручњацима евалуацију стварних потреба и тешкоћа са којима се сусрећу пацијенткиње болеле од малигнух тумора дојке у нашој средини и дефинисање програма скрининга и циљаних терапијских интервенција за специфичне психолошке тешкоће са којима се оболеле суочавају у овој фази онколошког третмана.

Кључне речи: саветодавни рад, малигни тумори дојке

СЕСИЈА 2:

ИНОВАТИВНИ ЛЕКОВИ У ОНКОЛОГИЈИ СА АСПЕКТА МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА

Иновативни лекови у онкологији са аспекта медицинских сестара Маринковић Зорица.....	219
Пембролизумаб у лечењу метастатског меланома – сестрински аспекти Филдана Реџић.....	220
Вемурафениб у лечењу метастатског меланома Марија Софронић.....	221
Новине у лечењу Хочкиновог лимфома Маријана Милошевић.....	222
Најчешћи нежељени ефекти код болесника леченим Абиратероном, код метастатског карцинома простате Дијана Петронијевић.....	223
Соматске мутације као предиктор одговора на терапију новим лековима у солидним туморима Маријана Топаловић, Радмила Јанковић, Ана Кривокућа, Ивана Бољевић, Милена Чавић.....	224



Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара
и здравствених техничара Србије – огранак Београд



Иновативни лекови у онкологији са аспекта медицинских сестара

Маринковић Зорица

Институт за онкологију и радиологију Србије

Најшире гледано, примена иновативних лекова представља стратешки концепт који обухвата све оно што је везано за терапију лековима.

Тај концепт је значајан за саме лекаре који процењују вредност нових лекова и одлучују када да их препишу пацијенту, али и за сам здравствени систем који треба да одлучи да плати примену тих лекова.

Део тог концепта су и фармацеутске куће које производе лекове јер примена тзв. иновативних лекова је од значаја за њихову профитабилност и конкурентност.

Може се рећи да су иновативни лекови они који имају компаративну предност у односу на постојеће терапијске стратегије.

Сама реч иновације, иновативни лекови обухвата три концепта:

1. КОМЕРЦИЈАЛНИ – односи се на било који нови маркериншки продукт, нови лек, нову супстанцу, нову индикацију, нови метод лечења...
2. ТЕХНОЛОШКИ – коришћење нове нпр биотехнологије, новог начина апликовања лека итд...
3. ТЕРАПИЈСКИ – једини је практично значајан за медицинско особље (лекаре, сестре...) и односи се чињенице да ли нови третман, нови лек доноси корист пацијенту у односу на постојеће лечење. Од иновативног лека се очекује да буде ефикаснији, безбеднији и погоднији за примену.

Примена иновативних лекова у терапији онколошких пацијената значи савремени начин лечења. Такви лекови често имају већу ефикасност и омогућавају бољи исход лечења, краћи боравак у болници или примену у амбулантним условима. Иако су скупљи, могу довести до смањења индиректних трошкова лечења.

У нашој земљи више од 5 година позитивна листа лекова РФЗО није обнављана иновативним лековима из области онкологије, а неке малигне болести као нпр. метастатски меланом је лечен системском терапијом која се није мењала још од 1975. године. За то време се у свету региструје и до 30 иновативних лекова годишње.

Ситуација се мења од почетка 2017.г. када су на позитивну листу лекова РФЗО стављени нови, иновативни лекови за различите болести- 23 лека, а из области онкологије :

1. Меланом – имунотерапија: Пембролизумаб (Keytruda) код BRAF немутираног метастатског меланома и таргет терапија – BRAF инхибитор Вемурафениб код BRAF мутираног метастатског меланома
2. Карцином простате – хормонска терапија: Абиратерон (Zytiga) и Ензалутамид (Xtandi) и хемиотерапеутик Кабазитаскел (Jevtana) за пацијенте чија болест прогредира након претходне примене цитостатика Доцетаксела
3. Карцином јетре – Nexavar
4. Карцином оваријума – Авастин

Примена иновативних лекова доноси са собом и нови профил токсичности, едукација о начину примене, праћења и лечења нежељених реакција, значајно већи ангажман лекара и медицинских сестара.

Кључне речи: Иновативни лекови, примена, медицинска сестра

Пембролизумаб у лечењу метастатског меланома – сестрински аспекти

Филдана Реџић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Данас се имуно терапија у лечењу карцинома посматра као посебан терапијски модалитет – имуноонкологија. Она је потпуно различита у односу на друге терапијске модалитете јер користи природну способност имуног система да се бори против карцинома тако да се често каже да она пре третира пацијента, него сам тумор.

У последњих шест година начињен је велики напредак у лечењу метастатског меланома. Пронађени су и у терапију уведени нови, значајно ефикаснији лекови. То су лекови из групе таргет терапије (BRAV и MEK инхиби-

тори) али и лекови из групе имунотерапије. Због свог механизма дејства зову се CHECK POINT инхибитори и један од њих је лек Пембролизумаб.

Пембролизумаб са заштићеним именом Keytruda одобрен је од стране Америчке агенције за храну и лекове 04. 09. 2014, за лечење меланома, а од стране Европске агенције 24. 5. 2015.

У Србији је лек регистрован 27. 6. 2016, а од децембра 2016. је на Ц листи РФЗО-а.

Већина нежељених ефеката Пембролизумаба су градуса 1 и 2.

Нежељени ефекти су имунолошки узроковани и лече се кортикотерапијом.

Нарочиту пажњу треба усмерити према припреми лека и нежељеним ефектима као што су пнеумонитис, колитис и ендокрини нежељени ефекти.

Нежељени ефекти су, генерално, нижег градуса, али могу бити и озбиљни како у тренутку апликовања лека тако и током праћења пацијента.

Правилна апликација лека од стране медицинских сестара и редовно праћење пацијента је од непроцењивог значаја у раном препознавању нежељених ефеката и њиховом брзом и адекватном санирању и лечењу.

Кључне речи: меланом, Пембролизумаб, нежељени ефекти

Вемурафениб у лечењу метастатског меланома

Марија Софронић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Меланом је најзлоћуднији тумор коже. Злоћудност овог тумора потиче од његове особине да веома рано, док је још примарни тумор малих димензија, даје **метастазе**.

Вемурафениб је лек који се користи код меланома у метастатској фази болести код кога је доказана мутација на „BRAF“ гену. Вемурафениб је таргет терапија, тј. терапија где се лек везује за протеине настале од модификованог гена и успорава или зауставља даље ширење болести.

Активности медицинске сестре:

- Припрема документације која се упућује Фонду РФЗО-а
- Планирање терапије
- Припрема пацијента за давање терапије, писано упутство, упознавање са целокупном шемом лечења
- Едукација пацијента у вези нежељених дејстава терапије

- Третирање нежељених дејства терапије
- Планирање контролних прегледа

Улога медицинске сестре се огледа у праћењу и едукацији болесника и породице као и активној помоћи лекару и болеснику током лечења

Кључне речи: Вемурафениб, меланом, здравствена нега

Новине у лечењу Хочкиновог лимфома

Маријана Милошевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Хочкинов лимфом (ХЛ) је малигно обољење лимфоцитног ткива које се карактерише бујањем карактеристичних ћелија познатих као Reed-Sternberg-ове ћелије, што доводи до безболног прогресивног **увећања** лимфног ткива (најчешће **лимфних жлезда**). Према подацима Глобалног регистра за рак, у Србији се сваке године јави око 200 нових случајева ХЛ, најчешће између 15 и 35 године живота тј. код младих особа, при чему се бележи тренд све ранијег јављања болести. ХЛ је релативно редак малигнитет.

Поред бројних терапијских протокола за лечење ХЛ, 2014. године је у нашој земљи регистровано ново моноклонско антитело – Брентуксимаб Вендотин односно Адцетрис.

Примена моноклонских антитела спада у биолошку терапију и представља релативно нов приступ у лечењу малигних болести. Биолошка терапија припада групи селективних лекова, те се још назива циљана, усмерена или таргет терапија.

За разлику од хемиотерапије која напада све ћелије које карактерише брза пролиферација, што повећава могућност настанка нежељених ефеката ХТ, биолошка терапија нема утицај на нормалне/здраве ћелије, чиме се драстично смањују нежељени ефекти лечења.

Адцетрис је индикован за лечење:

1. након трансплантације аутологних матичних ћелија (АСЦТ) или
2. након најмање два претходна циклуса лечења када АСЦТ или комбинована хемиотерапија није терапијска опција.

Лек се уводи у терапију на основу мишљења Комисије РФЗО, а на основу мишљења три лекара следећих здравствених установа: Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за хематологију КЦ Србије, КБЦ Бежанијска Коса, Клиника за хематологију КЦ Војводине, Институт за онко-

логију Војводине, Клиника за хематологију и клиничку имунологију КЦ Ниш, Клиника за онкологију КЦ Ниш, КЦ Крагујевац, Војномедицинска академија.

Кључне речи: биолошка терапија, лимфом, медицинска сестра

Најчешћи нежељени ефекти код болесника леченим Абиратероном, код метастатског карцинома простате

Дијана Петронијевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Хормонска терапија Абиратерон ацетат (Zytiga) код карцинома простате делује тако што смањује ниво тестостерона и других андрогена. Индикована је са пронизоном за терапију метастатског карцинома простате, који је резистентан на кастрацију код одраслих мушкараца код којих је болест прогредирала током или после хемиотерапијског режима заснованог на Доцетакселу. Узимањем пронизона смањује се могућност неких нежељених ефеката у току терапије.

Медицинска сестра, као члан мултидисциплинарног тима, чини везу између лекара и пацијената. Обавља разговор са пацијентом у вези са насталим нежељеним дејствима, прегледа лабораторијске налазе пацијената и припрема лекару поређење са претходним.

По завршеном прегледу код лекара, пацијенту додатно објаснити начин третирања постојећег проблема. Припрема писани материјал о мерама којих је потребно да се пацијент придржава.

Праћењем пацијената током терапије Абиратероном, сусрећемо се са значајним учесталим нежељеним дејствима: Хипертензијом, хипокалемијом, инфекцијом уринарног тракта, периферним едемима (ретенција течности), хепатотоксичност, кардиолошки поремећаји, смањење густине костију, преломи костију, повремени проблеми са надбубрежним жлездама.

Зато је од велике важности, без обзира на симптоматологију, контролисати крвни притисак, серумски калијум и ретенцију течности, као и вредности функционалних тестова јетре, да би се ублажили нуз ефект и проверио одговор на терапију.

Праћењем и едукацијом пацијената о начину примене терапије, лечење нежељених ефеката, брже долази до санирања истих, а самим тим и наставка лечења и боље подношљивости терапије.

Кључне речи: Абиратерон, карцином простате, здравствена нега

Соматске мутације као предиктор одговора на терапију новим лековима у солидним туморима

Маријана Топаловић, Радмила Јанковић, Ана Кривокућа, Ивана Бољевић, Милена Чавић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Циљане терапије за одмакли карцином плућа, меланом, колоректални канцер су примери како су научна знања успешно примењена при одабиру најбоље терапије за појединачног пацијента.

Циљ: упознавање са значајем циљане терапије у лечењу пацијената са солидним туморима плућа, дебелог црева, меланома.

Тестирање соматских мутација код солидних тумора суочава се с многим изазовима као што су добијање поузданог резултата генотипизације из ограничене количине ДНК које често није доброг квалитета, издавање резултата у кратком временском року, правилан одабир методе која не би довела до лажно позитивних или лажно негативних резултата.

Централизовани фармакогеномски сервис успостављен је у Институту за онкологију и радиологију Србије (ИОРС) 2008. године, с циљем да се омогући персонализовани приступ лечењу онколошких пацијената у Србији. Прва анализа детекције мутација спроведена је у КРАС гену код болесника са метастатским канцером колоректума. Од априла 2008. до децембра 2016. године 2346 пацијената са дијагнозом метастатског колоректалног канцерома тестирано је на присуство KRAS мутација, а почевши од јануара 2017, 170 пацијената је тестирано на присуство KRAS/NRAS мутација.

Анализа EGFR мутација код пацијената са неситноћелијским карциномом плућа (НСЦЛЦ) ради циљане терапије малим инхибиторима тирозинкиназе (ТКИ) постала је део рутинске клиничке праксе у Србији од 2011. године. До маја 2017. тестирано је 3750 болесника на присутност EGFR мутација. Познавање стечених механизма резистенције на терапију са EGFR ТКИ, био је један од покретача развоја персонализованих терапија, уз увођење треће генерације EGFR ТКИ, који делују како на осјетљиве, тако и на резистентну мутацију Т790М у EGFR гену. У лето 2016. у нашу клиничку праксу уведена је детекција мутације Т790М из циркулишуће туморске ДНК (цтДНК) изоловане из узорака крви болесника са НСЦЛЦ који су имали мутацију у EGFR гену и имали прогресију на прву или другу генерацију EGFR ТКИ.

Две недавно уведене анализе су детекција BRAF мутација код болесника са метастатским меланомом у циљу одабира пацијената за циљано лечење, као и тестирање соматских BRCA1 / 2 мутације у карциному јајника како би се утврдило да ли пацијент испуњава услове за терапију PARP инхибиторима.

Даљи напредак ДНК технологије и биоинформатике омогућиће ће дубљу интеграцију тестирања соматских мутација у оптимално збрињавање болесника са канцером.

Кључне речи: циљана терапија, соматске мутације солидних тумора

СЕСИЈА 3:

ЗНАЧАЈ ТИМСКОГ РАДА У ПЕДИЈАТРИЈСКОЈ РАДИОТЕРАПИЈИ

Значај тимског рада у педијатријској радиотерапији	
Снежана Чурић	229
Специфичност анестезије у дијагностичким и терапијским интервенцијама у педијатрији	
Јован Филиповић, Гордана Првановић, Ненад Мехић, Сузана Васић	230
Основи позиционирања и имобилизације код деце	
Давор Продановић, Мирјана Милинчић	232
Спровођење зрачног третмана у педијатрији	
Катарина Домановић, Никола Гавриловић	232
Здравствена нега деце на радиотерапијском третману	
Драгана Пешић, Снежана Чурић	233



Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара
и здравствених техничара Србије – огранак Београд



Значај тимског рада у педијатријској радиотерапији

Снежана Чурић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Малигне болести деце чине око 1% укупног броја оболелих од малигнитета са учесталашћу од око 140 на милион деце годишње. Малигне болести су након несретних случајева, водећи узрок смрти у педијатријском добу.

Институт за онкологију и радиологију Србије у Београду је централна установа у којој се спроводи педијатријска радиотерапија за целу земљу.

Служба за педијатријску онкологију ИОРС-а већ 35 година представља јединствену целину за спровођење мултидисциплинарног онколошког третмана солидних тумора код деце – радиотерапија-хемиотерапија. У оквиру Службе се планирају и спровode све активности везане за област педијатријске онкологије из дијагностике, терапије, супортивног и палијативног третмана као и касних ефеката онколошког лечења.

Годишње се радиотерапијом у нашој установи лечи 60-80 пацијената узраста од 1 до 18 година. Иако су основни принципи радиотерапије деце исти као и код одраслих, она има своје специфичности јер се примењује у организму који је у фази раста и развоја. Стога, деца би требало да се лече у онколошким центрима са значајним искуством у овој области радиотерапије. Мултидисциплинарни приступ је саставни део радиотерапијског третмана деце и део тог мултидисциплинарног тима су: радијациони онколог, педијатар, педијатријска сестра, виши радиолошки техничар, психолог и анестезиолог. Сви чланови тима су важни због спровођења радиотерапијског третмана који је прилагођен самом пацијенту.

Кључне речи: педијатрија, радиотерапија, здравствена нега

Специфичност анестезије у дијагностичким и терапијским интервенцијама у педијатрији

Јован Филиповић, Гордана Првановић, Ненад Мехић, Сузана Васић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Зрачна терапија се стандардно користи као један од начина лечења у педијатријској онкологији, самостално или у комбинацији са осталим начинима лечења.

Циљ рада: Приказати специфичности анестезије за зрачну терапију деце са имобилизацијом

Проблем представљају деца малог узраста која морају бити сама у бункеру за зрачење, на столу висине 150 цм, потпуно мирна да би се озрачио жељени део тела, а не околина, посебно када су у питању витални органи. Зато се за децу млађу од 3 године, код којих није могућа сарадња, користи седација или анестезија.

Да би се успешно спровела зрачна терапија потребна је сарадња целог тима. Анестезиолога и анестетичара, специјалисте радиотерапије, радиолошких техничара, специјалисте педијатрије, медицинских сестара, психолога. Зато се зрачна терапија може спровести само у високоразвијеним центрима где постоји сарадња многих специјалности обучених за рад са децом.

Такође је јако битна и сарадња родитеља, током целог процеса лечења оболелог детета. Сарадња између лекара и родитеље је нарочито важна јер родитељи несвесно преносе своје бриге и страхове на дете. Дете ће такође бити мирније уколико види да родитељи прихватају лекаре и медицинске техничаре.

Пре започињања зрачне терапије, анестезиолог се упознаје са личном анамнезом детета, тренутним физичким и психолошким стањем и то предочава свом најближем сараднику-анестетичару ради планирања поступака при анестезији детета. Да ли је дете претходно било у анестезији, да ли је неко у породици имао било каквих компликација са анестезијом, постојање других болести, алергије на лекове, да ли узима неке лекове. Дете се лабораторијски обради и обави се физикални преглед. Посебно је важно нагласити да деца не узимају чврсту храну – најмање шест сати, као ни течност (воду или чај) – најмање четири сата пре увода у анестезију. Разлог је што се при успављивању или буђењу из анестезије могу јавити компликације као последица повраћања.

Дете 30 минута пре увода у анестезију, на одељењу добија премедикацију за смирење као припрему за анестезију. Она смањује психолошку трауму, допуњава дејство и смањује дозе анестетика. За премедикацију користимо мидазолам у виду сирупа (Флормидал сируп), који се ординира према килажи детета.

Дете мора имати успостављен и.в. пут (ЦВК, периферна и.в. канила). Седирано, у пратњи родитеља и медицинске сестре, транспортним колицима транспортује се до апарата за зрачење.

Пре доласка детета у бункер за зрачење, анестетичар припрема апарат за анестезију, лекове који се користе и монитор.

За увод у анестезију најчешће користимо инхалациону анестезију јер омогућава брз увод и опоравак од анестезије. Као инхалациони анестетик користимо Севоран (севофлуран).

Кеталар (кетамин) је такође опција за и.м. или и.в. давање али није погодан за зрачење предела главе због повећања интракранијалног и интраокуларног притиска.

По доласку детета у бункер за зрачење, поставља се на сто и уводи у анестезију. Када се достигне задовољавајућа дубина анестезије, детету се поставља маска за зрачење. Због постојања могућности опструкције дисајног пута, на масци се расече део који покрива уста да би могли да пласирамо орофарингеални тубус или у случају потребе, ендотрахелални тубус.

Током анестезије присутан је мониторинг којим пратимо дисајну и срчану функцију (пулсна оксиметрија). А преко камера постављених у бункеру пратимо и дете и његове евентуалне покрете.

По завршетку зрачења, искључује се инхалациони анестетик и дете се вентилира кисеоником. Још увек успавано дете се преносимо и постављамо у бочни, „кома“ положај. У пратњи анестезиолога, анестетичара и педијатријске сестре дете се транспортује до Одељења педијатријске онкологије. Дете је под обсервацијом до буђења.

Закључак: Зрачна терапија је безболна и краткотрајна али због малог узраста детета, које није у стању да сарађује, за зрачење деце млађе од 3 године, а некада и старије, користимо седацију или анестезију.

Кључне речи: анестезија, деца, зрачна терапија

Основи позиционирања и имобилизације код деце

Давор Продановић, Мирјана Милинчић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Радиотерапија је модалитет лечења за многу децу и тинејџере са малигним обољењима. Деца су посебно осетљива на дозе зрачења које су потребне да униште тумор, јер њихови органи још увек расту и развијају се. За касне нуспојаве зрачења, као што су оштећење интелектуалног развоја, развој катаракте, оштећење раста костију, артериосклерзе, и појаве новог канцера, могу бити потребне деценије да се развију и могу поново угрозити животе наших пацијената у раном одраслом добу.

Радиотерапија у лечењу мале деце је препуна изазова, јер је императив да се осигура апсолутна непокретност детета у задатом положају сваког дана током периода лечења. Различита имобилизациона опрема као што су термопластичне маске, вак-лок имобилизација и друго, се користе за постизање репродуктивности у истом положају свакодневно, самим тим је и већи изазов да обезбедимо да дете остаје имобилисано на апаратима за зрачење током целог третмана примене зрачне терапије. Стандардни и обликујући имобилизациони уређаји су прилагођени за сваки део тела како би се омогућило прецизно лечење са минималним зрачењем здравих ткива. Опрема за имобилизацију пацијената која помаже у одржавању терапијске позиције је од суштинског значаја. Адекватан број различитих типова имобилизацијске опреме је потребан би се спречило кашњење и минимализовали прекиди током више недељног трајања радиотерапије.

И код врло мале деце може да се изврши, како прављење маски, тако и употреба друге имобилизационе опреме током симулације и третмана радиотерапије без седатива, ако су добро припремљени. Што више времена родитељи и медицинско особље посвете на припреме, бржа и мања стресна процедура ће бити.

Кључне речи: Радиотерапија, деца, изазови, имобилизацијски уређаји

Спровођење зрачног третмана у педијатрији

Катарина Домановић, Никола Гавриловић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Рад са децом је и у животу и у медицини велики изазов. Кад је дете здраво ми старији, родитељи, и пријатељи, случајни пролазници гледамо децу на један начин. Наше емоције су увек позитивне.

Када је реч о болесном детету, поготову, онколошком пацијенту наш однос је посебан. Сви који су у тиму лекари, физичари, техничари, сестре, психолози, анестезиолози, анестетичари, рад са децом доживљавају другачије. Као да се нешто посебно у нама активира и пробуди посебну енергију.

Без обзира на дијагнозу, мало дете је увек тежак пацијент. Ту су и родитељи који мислећи да нам помажу заправо често отежавају спровођење РТ.

Радиотерапија подразумева припрему, позиционирање, имобилизацију, верификацију и на крају озрачивање по задатом плану.

Својим знањем и ставом РТ техничари морају да уливају поверење детету и родитељима, а својом самоувереношћу да воде цео процес и координишу рад свих чланова тима.

Кључне речи: радиотерапија, деца, радиолошки техничар

Здравствена нега деце на радиотерапијском третману

Драгана Пешић, Снежана Чурић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: На Служби за педијатријску онкологију лече се деца узраста од 0–18 година оболела од малигних болести применом зрачне и/или хемиотерапије. Неки протоколи подразумевају конкомитантну примену хемио и зрачне терапије. Тада су могући израженији нежељени ефекти онколошког лечења, те је и потреба за здравственом негом од изузетне важности.

Циљ: Истаћи значај тимског рада у току припреме детета за зрачну терапију која првенствено зависи од узраста детета и дијагнозе болести. Истаћи значај неге коже у току радиотерапије и санирање нежељених ефеката радиотерапије.

Закључак: Добро едуковани мултидисциплинарни тимови су неопходни да би се спроводила зрачна терапија код деце. Припрема детета за сарадњу током зрачне терапије као и препознавање и спречавање потенцијалних компликација током примене комбинованог онколошког лечења доприноси успешности лечења и рехабилитације детета. Бољи квалитет живота оболелог детета постиже се добрим планом здравствене неге и тимским радом.

Кључне речи: деца, радиотерапија, здравствена нега

УСМЕНЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ ОДАБРАНИХ АПСТРАКАТА:
**ИСКУСТВА У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ
МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА У
ОНКОЛОГИЈИ**

Искуства у клиничкој пракси медицинских сестара-техничара у онкологији Драган Коџо.....	237
Медицинска етика у сестринству Мира Миличевић, Драгана Мушкић Кракер	238
Изазови у раду медицинских сестара-техничара у онкологији Ненад Бркић, Јелена Бркић	239
Иновативни лекови у онкологији са аспекта медицинских сестара Олгица Станковић, Драгана Раденковић	240
Innovative medicines in oncology from the aspect of medical nurses Olgica Stankovic, Dragana Radenkovic	241
Улога медицинских сестара-техничара при манипулацији PORT-A-CATH системом – васкуларним приступним уређајем Маја Станојевић	242
Здравствена нега пацијената са меланомом Весна Татомировић	244
Здравствена нега болесника са поновљеним ресекцијама јетре због метастаза колоректалног карцинома Катарина Стокућа	245
Сестринске интервенције у нези и лечењу хроничних туморских рана Наташа Бакић, Снежана Бошњак	246
Нежељена дејства опиоидних аналетика са посебним освртом на опстипацију Марина Премовић, Наташа Бакић	247
Специфичности процеса мобилизације матичне ћелије хематопоезе у малигним лимфопрлиферативним болестима код болесника такозваних „лоших мобилизера“ Љубица Радетић.....	248

31. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ
ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 31st SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS
OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Томосинтеза – опција мамографског снимања	
Љиља Дедић, Катица Берншиц, Јасмина Бобан, Наташа Првуловић-Буновић	250
Tomosynthesis – an option of mammographic screening	
Ljilja Dedic, Katica Bernsic, Jasmina Boban, Natasa Prvulovic-Bunovic	251
Торакоцентеза и малигна болест	
Маја Вучковић, Сања Јелић	251
Херпес симплекс компликација код пацијента оболелог од АМЛ – приказ случаја	
Тања Шљивић Бојић	253
Радијациони дерматитис код пацијената са малигним туморима главе и врата – сестрински аспекти	
Јагода Радовановић, Јасмина Паунковић	253
Епилептични напад код пацијента са тумором мозга – сестрински аспекти	
Далиборка Миљковић, Јасмина Паунковић	255

Искуства у клиничкој пракси медицинских сестара-техничара у онкологији

Драган Коџо

Институт за онкологију и радиологију Србије

Здравствена нега оболелих од карцинома представља велики изазов за медицинске сестре техничаре у онкологији. Вративши се у прошлост, са знајемо да постоји безброј примера о улози и доприносу здравствене неге оболелих од карцинома.

Збирка знања и богата клиничка пракса је изграђена на искуствима која су стицана кроз године и научна испитивања која су одлична основа за специјализацију из области здравствене неге у онкологији.

Од превенције и детекције до рехабилитације и континуиране здравствене неге, медицинске сестре техничари су суочени са спектром проблема здравствене неге које се отклањају увежбаним интервенцијама. Медицинске сестре техничари су битни чланови мултидисциплинарног тима чији интереси и искуства воде ка добробити пацијената и њихових породица. А тим чине лекар, медицинска сестра и пацијент.

Значај медицинске сестре техничара:

1. Улога и одговорност у здравственој нези
2. Могућности за МСТ, за развој са напретком знања
3. Комплексност болести нуди МСТ истовремено могућност и изазове који омогућавају да се учини значајна разлика у животу пацијента и његове породице.
4. МСТ дају наду оболелим у погледу доброг осећања, квалитетнијег живота и за континуираним напретком лечења.

Усавршавање МСТ у онколошким центрима је континуирани процес и осим базичне едукације и курсева који се спроводе на више нивоа (базични и виши) постоје и разни семинари, курсеви, конгреси у земљи и иностранству.

МСТ су у новије време укључени и у истраживања па су самим тим битни чланови научних тимова (учествују у процесима добијања сагласности од стране пацијента, у давању информација за оболеле и прикупљању података и вођењу клиничких Триала).

Едукација пацијената је такође континуирани процес и подразумева рад и са пацијентима и са члановима њихових породица. Едукација се обавља како од стране лекара и МСТ тако и од стране стручног тима Одељења за образовање и рехабилитацију у Институту за онкологију и радиологију Србије.

У склопу европског курса „Учити како живети са раком“, даје се подршка пацијентима и породици.

Помоћ широке друштвене заједнице је битна и корисна за пацијенте и њихове породице.

Праћење пацијената на различитим нивоима здравствене заштите је комплексно од превенције преко скрининга, секундарне и терцијалне заштите.

Према томе клиничка пракса представља прилагођавање знања, искуства и креативности у лечењу од стране МСТ.

Захтевом да се пацијенти континуирано прате путем писама патронажним службама одговарајућих Домова здравља по отпусту из болнице и одговорима од истих, постижемо континуитет здравствене неге. Задовољство пацијената и породице је веће.

Поделом пацијетове радости, наде и жалости у оквиру професионалних граница сазнајемо да је здравствена нега и подршка од значаја и цењена.

Здравствена нега у онкологији сваким даном заузима све цењеније место на друштвеној лествици а МСТ сваким даном добијају епитет базе, главне подршке у онколошкој заштити.

Кључне речи: искуство, одговорност, едукација

Медицинска етика у сестринству

Мира Миличевић, Драгана Мушкић Кракер

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Етика (грч. *ethos*) је *филозофија морала*. У процесу активног оцењивања других или себе према моралним нормама, етика открива, препознаје, систематизује, прописује и критикује поступке појединаца или гру-

па. Она их одређује као исправне или погрешне, морално прихватљиве или неприхватљиве. Кодекс етике за медицинске сестре је водич утемељен на социјалним вредностима и потребама струке.

Циљ рада: Помоћу медицинске етике у сестринству утврдити вредносне критеријуме доброг и исправног понашања медицинских сестара у комплексном процесу здравствене неге болесника. Само медицинска сестра са развијеним моралним и професионалним особинама може пацијента достојанствено уважавати и тако остварити висок ниво задовољства пацијената кроз хуманистички аспект своје професије.

Дискусија: Медицинска сестра чији свакодневни радни дан испуњава рад с људима, треба да помно и разборито примењује свој оформљени властити морални став, да га се придржава у свом раду и да буде морално одговорна за своје поступке. Она потпомаже тимски рад и сарадњу са колегама из сестринства и других подручја рада и увек има висок стандард личног понашања које се одражава на професију и обезбеђује поверење јавности.

Закључак: Паралелно с великим друштвеним променама, мењају се и саме моралне вредности друштва. Срж сестринске професије јесте хуманост, као суштина медицинске етике и поставке - да само добар човек може бити и добар здравствени радник. Основни услови за рад у овој професији јесу знање, савест и поверење. Осим тога, сестринска професија се од давнина разрађује корпусом етичких ставова развијених примарно у корист пацијента.

Кључне речи: медицинска етика, сестринство

Изазови у раду медицинских сестара-техничара у онкологији

Ненад Бркић, Јелена Бркић

Клиника за хематологију КЦС

Увод: Цитостатици су лекови за лечење малигних болести, за болеснике су лек, а за медицинске сестре-техничаре, они су хемиски опасне материје, које представљају ризик по здравље особља које припрема и примењује цитостатике, те је посебна процедура у раду са њима. Повећан број болесника оболелих од малигних болести и све већи раст у будућности захтева интердисциплинарни приступ у лечењу малигних болести.

Медицинска сестра техничар је део мултидисциплинарног тима у лечењу оболелог од малигне болести. Све већи број сложених дијагностичких процедура и широк спектар лекова који су у клиничкој употреби у онкологији су велики изазов у раду медицинских сестара-техничара у савременом здравственом систему.

Циљеви:

1. Указати на значај медицинске сестре-техничара при раду са цитостатицима.
2. Приказати значај правилног рада у циљу превенције контаминације особља и околине цитоцтатицима, а самим тим и превенцију настанка обољења.
3. Пружити информације здравственим радницима о физичко- хемијској и микробиолошкој стабилности растворених лекова.
4. Подстицање добре праксе у вези превенције и бележења нежељених догађаја.
5. Подићи свест медицинских радника о опасностима и ризицима свакодневних процедура, кроз теоретску и практичну едукацију младих као и обнову знања и техника искуснијих медицинских сестара и техничара са нагласком на тачке ризика, врсте ризика као и њихову превенцију.

Метода рада:

- Дескриптивна метода
- Анализа медицинске документације

Закључак: Медицинске сестре и техничари имају значајно место у лечењу онколошких болесника и у свом раду имају огромне изазове које морају да савладају да болесници то неби осетили.

У потпуности се не може уклонити ризик при припреми и примени лекова, али правилним радом по процедурама и у контролисаним условима, тај ризик се своди на најмању меру.

Иновативни лекови у онкологији са аспекта медицинских сестара

Олгица Станковић, Драгана Раденковић

Клиника за онкологију, Клинички Центар Ниш

Увод: Поред примене цитостатске и радио-терапије, у лечењу онколошких пацијената све већи значај и примену налазе и специфична онколошка

терапија моноклонским антителима, коњугативи са антителима, интерферон, као и супортивна терапија мијелоидним факторима раста, еритропоетин стимулишући агенси.

Циљ рада: Иновативни лекови у онкологији циљано делују на туморске ћелије, имају мање токсичне ефекте продужавају преживљавање онколошких пацијената.

Метод: Мултидисциплинарни приступ праћења онколошких пацијената на имуно и супортивној терапији.

Резултати: Примена иновативних лекова у лечењу карцинома, знатно продужује време до појаве рецидива и метастаза, продужује укупно преживљавање пацијената и бољи квалитет живота.

Закључак: Савремена биолошка и имуно терапија у развоју нуди наду за дуже укупно преживљавање онколошких пацијената. Едукација пацијената и ефикасна међусобна комуникација здравственог тима, пресудни су за успешну примену иновативне терапије.

Кључне речи: биолошка и имуно терапија, онколошки болесници.

Innovative medicines in oncology from the aspect of medical nurses

Olgica Stankovic, Dragana Radenkovic

Clinic for Oncology, Clinical Center Nis

Introduction: In addition to the application of cytostatic and radiotherapy, in the treatment of oncological patients there is a growing importance and application of specific oncology therapy with monoclonal antibodies, conjugates with antibodies, interferon, as well as supportive therapy with myeloid growth factors, erythropoietin stimulating agents.

Objective: Innovative drugs in oncology target the tumor cells, have less toxic effects, prolong the survival of oncological patients.

Methods: Multidisciplinary approach to monitoring oncological patients on immune and suppressive therapy.

Results: The use of innovative drugs in the treatment of cancer, significantly extends the time until the onset of recurrence and metastases, extends the overall survival of patients and a better quality of life.

Conclusion: Modern biological and immuno-therapy in development offers hope for a longer total survival of oncological patients. Patient education and effective communication between health teams are crucial for the successful application of innovative therapy.

Key words: biological and immune therapy, oncological patients.

Улога медицинских сестара-техничара при манипулацији PORT-A-CATH системом – васкуларним приступним уређајем

Маја Станојевић

Институт за плућне болести, Сремска Каменица, Јединица интензивне неге и терапије – ниво III

Увод: Шта је PORT-A-CATH[®] имплантибилни систем венског приступа?

Системи се зову имплантибилни системи венског приступа или чешће, имплантирани порт пошто се постављају у потпуности испод коже – обично на погодном али неупадљивом месту на грудима или руци.

Системи се састоје од три дела:

- Портал – мала комора, затворена на врху преградом направљеном од самозаптивног силикона
- Катетер – танка, флексибилна цев
- Конектор катетера – компонента која повезује катетер са порталом.

Циљ рада: Сагледати сестринске интервенције при манипулацији имплантибилним системом.

Како се системи постављају у тело?

Импантација PORT-A-CATH[®] систем подразумева кратку хируршку интервенцију. Систем се поставља потпуно унутар тела. Један крај катетера се уводи у вену, док се други крај повезује са порталом, који се смешта у потпуности испод коже. Врх катетера је постављен у вени на тачки тик изнад срца. Када се портал и катетер поставе и резови зацеле, приметитиће се само малу избочину испод коже.

Након што се порт имплантира, користи се за примену течности и лекова као и за узимање узорака крви. Да би се приступило имплантираном порту, обучено медицинско особље ће убацили посебну иглу тупог врха кроз кожу и преграду портала. Да би поступак уметања игле био безболан, лекар или медицинска сестра могу да користе локални анестези-

тик како би привремено отупели кожу. Овај осећај може да се смањи временом.

Лек или течност тече кроз иглу, у комору портала и кроз катетер директно у крвоток. Лекови и течности се уносе у систем употребом шприца, понекад познатог под називом ИВ шприц или као континуирана инфузија кроз ИВ цев прикачену на кесу са леком са или без употребе инфузионе пумпе.

Одржавање PORT-A-CATH® система

Тоалета у бодног места:

Када се постави игла портала, завој ће покрити место игле и портала. Ово ће помоћи у обезбеђењу игле и одржању области чистом. Завој треба одржавати чистим и сувим. Треба да проверавате област игле редовно.

Ако немате постављену иглу, пацијент се може купати нормално. Треба да проверавате место портала редовно.

Ако делује да су се портал и/или игла померили или приметити отицање, модрост, црвенило или осетљивост, пријавите вашем лекару.

Испирање система: Имплантирани порт мора да се испира раствором хепарина ради спречавања стварања крвних угрушака унутар катетера. Ово ствара оно што се обично назива хепарински лоцк. Препоручује се да се имплантирани порт испира након инфузије или убризгавања и на сваке четири недеље када се не користи.

Закључак: Информишите пацијента и његову породицу о васкуларном приступном уређају и дајте им опште смернице за одржавање имплантираног Порта.

Запамтите:

- Не нагињите и не климајте иглу једном када је уметнута.
- Не остављајте иглу или прикачену цев отвореном за ваздух док је игла унутар портала.
- Немојте стављати никакве течности или растворе у систем осим ако су мединска сестра или лекар изричито препоручили да то урадите.
- Увек зауставите инфузију и позовите лекара ако течност убризгана/инфузирана у систем не протиче слободно.

Увек обавестите лекара ако имате било каква питања или проблеме или приметите промене у изгледу области око места убризгавања.

Потенцијалне компликације

Употреба PORT-A-CATH® система имплантибилних портова подразумева ризике нормално повезане са убацивањем или употребом било каквог им-

планираног уређаја или катетера, укључујући прекид или фрагментацију катетера са могућом емболизацијом катетера.

Улога МСТ у манипулацији имплантибилним системом за венски приступ је огромна, од саме инплантације, одржавања до едукације пацијента и чланова њихових породица ради побољшања квалитета живота и спречавања могућих компликација.

Кључне речи: порт, васкуларни приступни уређај, онколошки пацијент.

Здравствена нега пацијента са меланомом

Весна Татомировић

ВМА – Клиника за кожне и полне болести, Београд

Меланом је тумор меланоцита и невусних ћелија. У развијеним земљама Запада, па и у нашој земљи, меланом је малигни тумор са највећим бројем оболелих, тако достижући епидемијске размере. Посебно је значајно да је меланом тумор релативно младих особа у узрасту од 30 до 50 година. С обзиром на ове податке задатак медицинских сестара, јесте да помогне корисницима здравствене неге да се на време едукују о само контроли коже и заштите од настанка наведене болести данашњице.

Циљ: Промоцијом здравља и едукацијом корисника, мотивеишемо их на развој позитивних навика и ставова о самоконтроли коже и редовним дерматолошким прегледима. Пружити адекватно знање корисницима на које младеже би требало да обрате пажњу и о штетности излагању сунчевом зрачењу. Квалитетном здравственом негом то јест добром проценом стања пацијента, побољшавамо и смањујемо настале тегобе при апликацији прописане терапије а самим тим подижемо квалитет живота оболелих. Овим радом желим да укажем на проблеме са којима се сусрећемо у раду са корисницима здравствене неге оболелих од меланома у хоспиталним условима.

Метод: Кроз праксу у Клиници за кожне и полне болести ВМА, доказано је да задњих година имамо пораст малигнух меланома. Табеларни статистички подаци о броју оболелих у току 2016. године.

Резултати: Од укупног броја корисника који су прегледани дермасопски, 30% су малигни меланоми, 25% предложена хируршка интервенција, 20% контрола за шест месеци, 15% контрола за годину дана. Сестринска промоција здравља довела је до повећаног броја корисника који се придржавају датих савета о заштити од сунца и редовним самоконтролама ка-

ко самог корисника тако и породице. Треба навести да при апликацији прописане хемиотерапије у хоспиталним условима применом (Дитца, Зелбо-рафа, Цисплатине, Карбоплатине, Паклитаксела, радио терапија), код 25 пацијената дошло је до следећих манифестација: мучнина, повраћање, смањен апетит, тахикардија, хипертанзија, тремор, мравињења у прсти-ма, алопеције, алергије на апликован лек, малаксалост.

Приказ случајева:

1. Пацијент IV стадијум MM захваћена регија – врат
2. Пацијент IV стадијум MM захваћена регија – лице
3. Пацијент IV стадијум MM захваћена регија – леђа

Дискусија и закључак: Дерматолошка сестра уз рад прати све аспекте развоја у својој струци, увек је спремна да својим корисницима здравствене неге пружи помоћ и стручни савет. Здравствено васпитање није само ширење информација о здрављу него учење кроз искуство. Свакодневним праћењем пацијената оболелих од меланома, након примењене прописане терапије можемо закључити да медицинска сестра проценом стања пацијената може допринети у смањењу насталих тегоба након примењене терапије. Квалитетном здравственом негом, побољшавамо и квалитет живота оболелих.

Кључне речи: меланома, здравствена нега

Здравствена нега болесника са поновљеним ресекцијама јетре због метастаза колоректалног карцинома

Катарина Стокућа

Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Србије

Увод. Рецидив метастаза колоректалног карцинома у јетри се јавља код преко 70% болесника након иницијалне куративне ресекције јетре. Ресекција јетре је једини потенцијално куративни терапијски модалитет лечења ових болесника. Поновљена ресекција јетре је технички захтевна хируршка процедура. Преоперативна припрема болесника нарочито је значајна са психолошког аспекта, јер се болесници у релативно кратком временском периоду подвргавају вишеструким хируршким захватима. У постоперативном периоду поред стандардизованих сестринских активности код болесника са ресекцијом јетре, посебну пажњу треба посветити правовременом уочавању компликација.

Материјал и метод. Спроведена је ретроспективна анализа болесника хируршки третираних једноструком и поновљеним куративним ресекцијама јетре у периоду од 1. јануара 2001. до 1. јануара 2014. године. Примењена је радиофреквентна ресекција јетре. Код укупно 383 болесника је урађено 470 ресекција јетре због метастаза колоректалног карцинома. Укупно 66 болесника је имало 87 поновљених ресекција због рецидива болести у јетри.

Резултати. Осамнаест болесника (27.2%) је имало трећу ресекцију, два четврту и један пету. Стопа постоперативног морбидитета након поновљених ресекција је била слична оној након прве ресекције (50% након прве, 45.5% након друге и 44.4% након треће ресекције). Постоперативни морталитет након понављаних ресекција је био 5.7% а 2.1% након једноструке ресекције. Укупна стопа трогодишњег, 5-огодишњег и 10-огодишњег преживљавања болесника са поновљеним ресекцијама је била 48, 17 и 0%, ретроспективно, а 46, 29 и 20% код болесника са једноструком ресекцијом. Разлика није статистички значајна ($p=0.28$). Дужина постоперативног лечења након прве, друге и треће ресекције јетре се није значајно разликовала.

Закључак. Поновљена ресекција јетре је сигурна хируршка процедура резервисана само за пажљиво одабране болеснике, а медицинска сестра веома битан члан ХПБ тима за лечење ове категорије болесника. Значајна улога огледа се не само у пре и постоперативном току већ и даљем праћењу и третману постоперативних компликација.

Кључне речи: метастазе колоректалног карцинома, поновљене ресекције јетре, здравствена нега

Сестринске интервенције у нези и лечењу хроничних туморских рана

Наташа Бакић, Снежана Бошњак

Институт за онкологију и радиологију Србије

Хроничне туморске ране су релативно честе код пацијената са узнапредовалом малигном болешћу. Овакве ране су најчешће код карцинома дојке, главе и врата и меланома. Промене изгледа које настају услед рана могу имати огроман утицај на изглед особе и на начин на који други реагују на њу. Као последица хроничне туморске ране могу се јавити бол, пре-

комерна ексудација, непријатан мирис, крварење и инфекција. Све ово забрињава болеснике, смањује њихово самопоуздање и ограничава социјалне контакте баш у период када је пацијенту потребно да проводи више времена него икада са својим ближњима.

Циљ рада: приказати сестринске интервенције у нези и лечењу туморских рана.

Сестринске интервенције укључују: процену ране, локализацију ране, изглед ране, изглед околне коже, процену симптома и могуће компликације. Сестринске интервенције такође укључују и едукацију пацијента и његове породице о правилном збрињавању овакве врсте рана. Процена рана узрокованих тумором (евалуација) помаже нам да направимо план лечења и прилагодимо третман. Специфичности као што су локализација, величина, дужина, дубина ране и појава ексудата непријатног мириса утичу на избор облоге, пружају нам информацију о погоршању или одговору на предходни третман ране. На нашем тржишту постоје различите врсте облога: алгинатне облоге, алгинатне облоге са сребром, хидроколлоидне облоге и облоге у облику полиуретанске пене

Придржавајући се савремених препорука, а у оквиру професионалних компетенција, својим активностима и интервенцијама медицинска сестра може, уколико је обучена, активно партиципирати у нези и лечењу хроничних туморских рана.

Кључне речи: туморске ране, сестринске интервенције, онколошки пацијент

Нежељена дејства опиоидних аналгетика са посебним освртом на опстипацију

Марина Премовић, Наташа Бакић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод. Употребу опиоида у пракси спречава и врло често присутан страх од нежељених дејстава. Нежељена дејства се могу како спречити, тако и контролисати. На већину нежељених дејстава развија се толеранција, која се спонтано повлачи током времена. Од нежељених дејстава најбоље су испољена она дејства на које се не ствара толеранција, као што је то случај са опстипацијом.

Нежељена дејства опиоидних аналгетика поред опстипације су и: узнемиреност, конфузија, делиријум, дисфорија, седација; мучнина и повра-

ћање; депресија дисања; повишење интракранијалног притиска; постурална хипотензија узрокована хиповолемијом; ретенција мокраће; уртикарија. Опстипација као једна од најчешћих нежељених дејстава опиодних лекова се јавља код скоро свих пацијената, према томе потребно јој је приступити профилактички.

Циљ: Сестринске интервенције у нези и лечењу нежељених дејстава опиодних аналгетика са посебним освртом на опстипацију као једино трајно нежељено дејства ових лекова.

Сестринске интервенције:

- праћење нежељених дејстава код пацијената који користе опиодне аналгетике
- свакодневна процена тежине нежељених дејстава помоћу есес листе
- спровођење терапије за превенцију нежељених дејстава
- спровођење прописане терапије за лечење нежељених дејстава
- едукација пацијената и породице о правилном узимању лекова за превенцију опстипације
- едукација о динамици пражњења, изгледу и конзистенцији столице
- отклањање недоумица и заблуда насталих услед неинформисаности пацијената

Закључак: Медицинска сестра својим интервенцијама и добро спроведеном едукацијом пацијената може да помогне у раном откривању, лечењу и отклањању симптома који настају као последица коришћења опиодних лекова. Самим тим она може утицати на знатно побољшање квалитета живота ових пацијената.

Кључне речи: опиодни аналгетици, опстипација, сестринске интервенције

Специфичности процеса мобилизације матичне ћелије хематопоезе у малигним лимфопродиферативним болестима код болесника такозваних „лоших мобилизера“

Љубица Радетић

Клиника за хематологију, КЦС Београд

Увод: Мобилизација матичних ћелија хематопоезе (МТХ) представља процес у којем се помоћу егзогенних агенаса (гранулоцитног фактора раста -

Г-ЦСФ), стимулише миграција прогениторских ћелија из коштане сржи у периферну крв. Матичне ћелије хематопоезе се прикупљају аферезом, обрађују се, криопрезервирају (на -190°C) и као такве складиште до трансплантације. Плурипотентне матичне ћелије на својој површини садрже антигени маркер ЦД34. Он је индикатор који се најчешће користи у клиничкој пракси за утврђивање концентрације МТХ у периферној крви током процеса мобилизације на основу чега се одређује тренутак аферезе, као и процене обима и ефикасности прикупљања МТХ из периферне крви. Успешност мобилизације процењује се одређивањем концентрације ЦД34+ ћелија у крви, и сматра се успешном када је њихова концентрација већа од 20 ЦД34+ ћелија/μл периферне крви. Оптимални принос ЦД34+ МТХ у аферезном продукту се изражава у концентрацији ЦД34+ ћелија по килограму телесне тежине болесника и износи најмање $2 \times 10^6/\text{kg}$ ТТ ЦД34+ ћелија. Најважнији фактори ризика за „слабу“ мобилизацију су претходна зрачна терапија у пределу хематопоезиски активних региона и хемотерапијаска претретираност код болесника са рефрактарно/релапсирајућим видом болести, старост болесника изнад 60 година и инфилтрација коштане сржи. Код болесника са лимфопродлиферативним болестима са доказано лошим мобилизационим потенцијалом који се дефинише као максимална постигнута концентрација Ц34+ ћелија у периферној испод 20/μл током процеса мобилизације, препоручује се примена Плерихафора (Мозобила) петог дана примене Г-ЦСФ-а, 12x уочи предвиђеног термина аферезе МТХ. Примена плерихафора се заснива на његовом дејству раскидања веза између микросредине коштане сржи и МТХ, и тиме појачаном ослобађању МТХ у периферну крв.

Болесници и методе: Методом дескриптивне статистике анализиран је рад медицинских сестара у праћењу и збрињавању 6 болесника са лимфопродлиферативним болестима (Хочкинов лимфом, не-Хочкински лимфоми и мултипли мијелом), тзв. доказаних „лоших мобилизера“, који су лечени у Клиници за Хематологију, КЦС у периоду 2016 и 2017 год. Пацијенти су праћени током више хоспитализација до тренутка аферезе. Код ових пацијената спровођена је интензивна нега болесника, праћење виталних функција, биланса течности, нега и обрада коже и слузокожа, нега и обрада ЦВК и артеријске каниле, узорковање биолошког материјала, примена хемио и друге прописане терапије, као и примена и праћење ефеката примене Г-ЦСФ-а, И Прелихафора (Мозобил).

Закључак: Процес мобилизације захтева мултидисциплинарни приступ, добро организованог, синхронизованог тима. Улога сестре у овом тиму је

веома важна и врло активна, од почетка лечења, кроз све активности које се спроводе у нези, праћењу, збрињавању, документовању и здравствено васпитном раду.

Кључне речи: Мобилизација, „лоши мобилизери“, сестринске интервенције, здравствена нега

Томосинтеза – опција мамографског снимања

Љиља Дедић, Катица Берншиц, Јасмина Бобан, Наташа Првуловић-Буновић

Институт за онкологију Војводине – Сремска Каменица, Центар за имидинг дијагностику

Увод: Мамографски скрининг је „златни стандард“ у детекцији карцинома дојке. Томосинтеза је опција мамографског снимања која пружа нови дијагностички приказ дојке слој по слој.

Циљ: Циљ томосинтезе је рано откривање карцинома дојке што доприноси бржој коначној дијагнози. Предност ове технике је што „елиминисе“ недостатке 2Д мамографије првенствено ефекат суперпозиције ткива јер тиме олакшава детекцију промене нарочито у дензним дојкама и смањује дозу зрачења услед непотребних допунских мамографских пројекција.

Метод: Томосинтеза је посебна врста мамографског прегледа која даје тродимензионални приказ дојки помоћу неколико снимака из различитих углова. За време снимања х-зрацима, рендгенска цев се помера у луку око дојке и прави снимке за пар секунди, који се помоћу софтвера на екрану могу посматрати у милиметарском пресеку. Овом врстом снимања се открије до 30% више карцинома у почетном стадијуму него стандардном 2Д мамографијом.

Закључак: Томосинтеза је нова опција мамографског снимања која још увек тражи своје прецизно место у алгоритму прегледа дојки. Доказано је да у значајном проценту редукује потребу за другим допунским прегледима, тиме скраћује време потребно да се дође до тачне дијагнозе.

Кључне речи: томосинтеза, мамографија, карцином дојке

Tomosynthesis – an option of mammographic screening

Ljilja Dedic, Katica Bernsic, Jasmina Boban, Natasa Prvulovic-Bunovic

Oncology Institute of Vojvodina, Center for Diagnostic Imaging

Introduction: Mammographic screening is the „gold standard“ in the detection of breast cancer. Tomosynthesis is an option of mammographic examination, that provides a new diagnostic imaging of the breast by slices.

Purpose: The purpose of tomosynthesis is the early detection of breast cancer, which contributes to a faster final diagnosis. This technique eliminates the disadvantages of 2D mammography, primarily the effect of superposition of the tissue, as it facilitates the detection of changes especially in the glandular breast. Finally, it reduces the radiation dose by avoiding unnecessary additional mammographic projections.

Methods: Tomosynthesis is a special type of mammographic examination that provides a three-dimensional view of the breast using several acquisitions from different angles. During the X-rays screening, the X-ray tube moves on arc around the breast and takes acquisitions in a few seconds that can be viewed in a milli-me-ter scale. This type of imaging detects up to 30% more carcinoma in the initial stage compared to standard 2D mammography.

Conclusion: Tomosynthesis is a new mammographic imaging option that still searches for its precise place in the breast examination algorithm. It is shown that, in a significant percentage, it reduces the need for other supplemental examinations, thus reducing the time needed to reach the correct diagnosis.

Key words: tomosynthesis, mammography, breast cancer

Торакоцентеза и малигна болест

Маја Вучковић¹, Сања Јелић²

¹ Клиника за грудну хирургију КЦС, ² Клиника за пулмологију

Увод: У терминалној фази болести физичка и ментална патња су скоро правило. Болесници често страхују да ће им се патње само продужити и да их нико неће умањити. Њихово сузбијање оспособљава болеснике да се фокусирају што више на живот и да се суоче с проблемима блиског умирања. Диспнеја спада у симптоме којих се болесници највише боје и које

умирући најтеже подносе. Понекад се узрок може уклонити или ублажити циљаном терапијом, нпр. упала плућа антибиотицима или плеурални излив торакоцентезом.

Циљ рада: Торакосентезом олакрати дисање болеснику и отклонити стах од смрти изазван диспнеом

Терапијска плеурална пункција (торакоцентеза) се индикује да би се умањила диспнеа изазвана изливом. Највећа мана интервенције је што она не уклања узрок настанка излива већ само последицу. Место за пункцију се одређује на основу радиографије, рендгеноскопије, ултразвуком (за мале или инкапсулиране колекције) или физикалним прегледом (перкусија). Најбоље место за пункцију су VI или VII међуребарни простор у задњој аксиларној линији. Болесник седи на столици, благо нагнут напред са рукама подигнутим на наслон столице или руке придржава асистент. Кожа се очисти антисептиком, а место где се пласира игла за пункцију (кожа, интеркостални простор, паријетална плеура) се анестезира анестетиком (лидокаин-прокаин). Игла за пункцију се пласира у плеурални простор преко горње ивице ребра. Основни део сета за плеуралну пункцију је трокрака славина. На њен предњи део се поставља широка и дугачка игла за плеуралну пункцију, а на супротан крај се постави шприц (20 мл или 50 мл). Преостали, трећи наставак славине је везан за колектор у коме се скупља плеурална течност или се директно спаја са апаратом за аспирацију. Постоји могућност прослеђивања добијеног пунктата на бактериолошко (аероба или анаероба) и за цитолошко испитивање. Препорука је да се приликом плеуралне пункције одједном евакуише од 1000 мл до 1500 мл излива. Треба избегавати брзу и наглу евакуацију веће количине излива (могућа појава унилатералног едема плућа). Пункција се прекида уколико болесник осети бол и стезање у грудима или гушење кад почиње неконтролисано да кашље. Плеурална пункција се код пацијената на антикоагулантној терапији не ради без резултата анализа крви фактора коагулације (ИНР) и то само ако су вредности у границама нормале.

Метод рада: Дескриптивни метод

Закључак: Нега после интервенције се фокусира на пружању адекватне оксигенаације, праћње крварења и сузбијање болова. Пацијент може бити отпуштен неколико сати након учињене торакосентезе. Медицинска сестра треба дати инструкције пацијенту и породици о паћењу промена у респираторном статусу.

Кључне речи: малигна болест, диспнеја, пацијент, торакосентеза, сестринске интервенције.

Херпес симплекс компликација код пацијента оболелог од АМЛ – приказ случаја

Тања Шљивић Бојић

Клиника за хематологију КЦС

Увод: Акутне леукемије су малигне болести хематопоетског система које настају пролиферацијом матичних ћелија хематопоезе. Постоје две велике групе акутних леукемија: акутне мијелоидне (АМЛ) и акутне лимфобластне (АЛЛ) леукемије. Клиничка слика код болесника са акутном леукемијом је последица поремећаја функције костне сржи услед инфилтрације бластима. Присутни су знаци и симптоми анемије (бледило коже, малаксалост, осећај лупања срца). Јављају се болови у костима, хипертрофија десни, увећање лимфних жлезди, инфилтрати по кожи, долази по појаве хеморагијског синдрома. Због пада имунитета код пацијената су честе компликације. Најчешће компликације су:

- ДИК (дисеминовано интраваскуларно крварење)
- Метаболички поремећаји (поремећај електролита и бубрежне инфекције, поремећај рада јетре)
- Инфекције (плућа, кожне инфекције, сепса)

Циљ рада је приказ случаја

- Специфичност сестринских интервенција оболелих од АМЛ

Метод рада: Дескриптивна, Приказ случаја

Закључак: Лечење и нега болесника који болују од АМЛ је комплексан процес који захтева мултидисциплинарни приступ. Носиоц здравствене неге је медицинска сестра-техничар која управо због тога мора да буде добро едукована и оспособљена за рад у тиму.

Радијациони дерматитис код пацијената са малигним туморима главе и врата – сестрински аспекти

Јагода Радовановић, Јасмина Паунковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

У току радиотерапије код 90% пацијената са малигним туморима главе и врата долази до оштећења коже у пределу зрачног волумена што се ма-

нифестује појавом радијационог дерматитиса. Сува десквамација се јавља у прве три недеље од почетка спровођења радиотерапије, а иста може да прогредира у влажну десквамацију са ризиком да се развије секундарна инфекција. Из тог разлога привремено се одлаже спровођење радиотерапије до санирања оштећења коже што продужава период хоспитализације. Радијациони дерматитис и спровођење специфичних мера у третману истог код многих пацијената ремете обављање животних дневних активности чиме је нарушен квалитет живота.

Циљ рада: истаћи важност мед. сестре у спровођењу специфичних мера у третману радијационог дерматитиса.

Специфичне мере које се спроводе у третману радијационог дерматитиса, а по налогу радијационог онколога су у домену медицинске сестре а односе се на примену општих мера, одржавање влажности коже зрачне регије, смањење инфламације, побољшање комфора, превенцију инфекције, третман бола.

Методологија: У раду је коришћена сестинска документација: листа сестринске анамнезе и протокол здравствене неге.

Закључак: Предузетим сестринским интервенцијама у специфичном третману радијационог дерматитиса, пацијентима са туморима главе и врата побољшан је квалитет живота и омогућено је да се радиотерапијски третман спроведе до краја.

Кључне речи: радијациони дерматитис, третман, сестринске интервенције

Епилептични напад код пацијента са тумором мозга – сестрински аспекти

Далиборка Миљковић, Јасмина Паунковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Код трећине пацијената са туморима мозга епилептични напад манифестује се као први симптом, а код 50% до 70% појављује се током болести. Епилептични напад подразумева изненадни, пароксизмални, краткотрајни и исцрпљујући скуп симптома којим мозак односно група неурона реагује када су надразени или остецени. Опсервација пацијената у току напада помаже у дијагностиковању конвулзивног и неконвулзивног епилептичног напада. Епилептични напади могу се манифестовати као парцијални који почињу локално и генерализовани који су билатерално си-

метрични. Ако се напад понови тј. пацијент не одговори на примењен иницијални третман наступа попуштање компезаторних механизма и манифестовања компликација. Понављање напада код пацијената са примарним туморима мозга указује на присуство прогресије болести или нове метастазе.

Циљ: 1. истаћи важност мед. сестре у препознавању раних симптома епилептичног напада, 2. приказати сестринске интервенције у збрињавању пацијената у току и после епилептичног напада

Опсервацијом пацијента евидентирати: присуство продрома; положај пацијента; локацију почетног манифестовања грчева; манифестовање тонично клоничних или генерализованих грчева; стање свести; карактеристике респирација, боја коже, присуство цијанозе; испољавање аутономних знакова, стање пацијента после напада (хипотонија мускулатуре, главобоља, евидентирање присутних повреда).

Сестринске интервенције: процена стања пацијента; спречавање повређивања; примена ординираних терапија; постављање пацијента у адекватан положај на бок: одржавање проходности дисајних путева; контрола виталних функција и стања свести; евидентирање симптома и предузетих интервенција кроз листу процеса здравствене неге.

Методологија: У раду је коришћена сестринска документација: листа сестринске анамнезе, процес здрав. неге, протокол здравствене неге.

Закључак: Препознавањем раних симптома, предузетим сестринским интервенцијама у збрињавању пацијента у току и после епилептичног напада, применом медијалног третмана, обезбеђена је сигурност пацијента, прекид манифестовања поновних епилептичних напада и смањена је могућност манифестовања системских компликација.

Кључне речи: епилептични напад, третман, сестринске интервенције

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД
ANNALS OF CANCEROLOGY SECTION
Зборник апстраката / Abstract Book

ИЗДАВАЧ	PUBLISHER
Канцеролошка секција Српског лекарског друштва	Serbian Medical Society Cancerology Section
ЗА ИЗДАВАЧА	ON BEHALF OF THE PUBLISHER
Радан Џодић	Radan Dzodic
УРЕДНИК	EDITOR
Нада Сантрач	Nada Santrac
ГРАФИЧКО ОБЛИКОВАЊЕ	DESIGN AND LAYOUT
Предраг М. Поповић	Predrag M. Popovic
ШТАМПА	PRINTED BY
Caligraph Београд	Caligraph Belgrade
ТИРАЖ	CIRCULATION
400 примерака	400 copies

СР - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616

АНАЛИ канцеролошке секције СЛД : зборник
апстраката = Annals of Cancerology Section :
Abstract Book / уредник Нада Сантрач. - Год. 1,
бр. 1 (2014) - . - Београд : Канцеролошка
секција Српског лекарског друштва, 2014 -
(Београд : Caligraph). - 30 cm

Текст на срп. и енгл. језику.

ISSN 2406-0569 = Anali kancerološke sekcije SLD
COBISS.SR-ID 210118668
