God. 3, br. 1

ISSN 2406-0569

ANALI KANCEROLOŠKE SEKCIJE SLD

53. Kancerološka nedelja
i
30. Simpozijum medicinskih sestara – tehničara onkoloških institucija Republike Srbije

4-5. novembar 2016. godine
Sava Centar, Beograd

6. novembar 2016. godine
Amfiteatar Narodne biblioteke Srbije, Beograd

53. Kancerološka nedelja

„Novine i izazovi u dijagnostici i lečenju malignih bolesti“

(nacionalni godišnji onkološki kongres sa međunarodnim učešćem)

i

30. Simpozijum medicinskih sestara – tehničara onkoloških institucija Republike Srbije

u organizaciji

Kancerološke sekcije Srpskog lekarskog društva i
Sekcije sestara u onkologiji UMSTBS

uz podršku:

Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Udruženja onkoloških hirurga Srbije, Udruženja medikalnih onkologa Srbije, Intersekcijskog odbora za melanom Srpskog lekarskog društva i Srpskog društva istraživača raka

4-5. novembar 2016. godine
Sava Centar, Beograd

Sastanak je podržan od strane Svetske federacije onkoloških hirurških društava (WFSOS) i Evropskog udruženja onkoloških hirurga (ESSO) i akreditovan je od strane Nacionalnog zdravstvenog saveta.

53rd Cancerology Week

"Novelties and challenges in the diagnosis and treatment of malignant diseases"

(National Annual Congress of Oncology with international participation)

and

30th Symposium of nurses-medical technicians of Serbian oncology institutions

organized by

Serbian Medical Society Cancerology Section and
Section of nurses in oncology UMSTBS

with support of:

Academy of Medical Sciences of Serbian Medical Society, Serbian Society of Surgical Oncology, Serbian Society of Medical Oncology, Intersectional Melanoma Committee of Serbian Medical Society and the Serbian Association for Cancer Research

November 4-5th, 2016
Sava Center, Belgrade, Serbia

The Meeting is supported by World Federation of Surgical Oncology Societies (WFSOS) and European Society for Surgical Oncology (ESSO) and is accredited from the national CME authority.

Poštovane kolege,

Zadovoljstvo nam je da Vas pozovemo na 53. Kancerološku nedelju koja će se održati 04. i 05. novembra 2016. godine u Sava Centru u organizaciji Kancerološke sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD). Ovo je 53. put kako se onkolozi okupljaju u Srbiji da bi se unapredila znanja iz ove multidisciplinarne oblasti medicine.

Ovogodišnja Kancerološka nedelja biće posvećena genskom ispitivanju u dijagnostikovanju malignih bolesti, preporukama za ultrazvučnu dijagnostiku i biopsiju benignih i malignih oboljenja dojki, aktuelnim preporukama za dijagnostiku i lečenje karcinoma štitaste žlezde, kao i novitetima u dijagnostikovanju i terapiji primarnog i metastatskog melanoma, uz poseban osvrt na "cost-benefit" lečenja. U sklopu sesije „Hirurgija uživo" biće prikazana primena intraoperativnog neuromonitoringa u hirurgiji štitaste žlezde kao dopuna vizuelnoj identifikaciji povratnog živca za glas. Učesnici se će upoznati sa mogućnostima trodimenzionalne konformalne i intenzitetom modulisane radioterapije, kao i sa radiohirurgijom (gama nož). Takođe, biće predstavljeni noviteti sa ovogodišnjeg kongresa Američkog udruženja kliničkih onkologa (ASCO 2016) vezani za lečenje karcinoma dojke, kolorektalnog, ovarijalnog i karcinoma pluća. Odvojena sesija biće posvećena gerijatrijskoj onkologiji, sa posebnim osvrtom na komplikacije i toksičnost primenjene terapije.

Jedan od ciljeva 53. Kancerološke nedelje je da se prezentacijom interesantnih slučajeva ukaže na izazove u kliničkoj praksi lečenja onkoloških bolesnika koji zahtevaju usaglašavanje stručnih mišljenja svih članova multidisciplinarnog tima uključenog u lečenje. Posebna pažnja će se usmeriti na neophodnost lečenja onkoloških bolesnika u specijalizovanim onkološkim centrima koji poseduju kadar i adekvatnu opremu, kako bi svi modaliteti lečenja bili na raspolaganju, a samim tim rezultati lečenja bolji.

Sve sesije su osmišljene na predlog stručnjaka iza kojih stoje Akademija medicinskih nauka SLD, Udruženje onkoloških hirurga Srbije (UOHS), Udruženje medikalnih onkologa Srbije (UMOS), Intersekcijski odbor za melanom SLD i Srpsko društvo istraživača raka (SDIR).

Ove godine Kancerološka nedelja će ugostiti 20 eksperata, članova Svetske federacije onkoloških hirurških društava (WFSOS). Predsednik WFSOS-a Prof. Anikin i Direktor WFSOS škole Prof. Reshetov pridružiće nam se kao članovi Počasnog komiteta i predavači u sklopu specijalne sesije „WFSOS škola onkologije" koja će biti održana u sklopu 53. Kancerološke nedelje, zajedno sa predsedničkim izborima WFSOS.

U skladu sa proklamovanim principima multidisciplinarnog pristupa i timskog rada, održaće se 30. jubilarni put sastanak medicinskih sestara i tehničara onkoloških institucija Republike Srbije.

Radan Džodić
Predsednik Kancerološke sekcije Srpskog lekarskog društva



Respected colleagues,

We are pleased to invite you to the 53rd Cancerology Week which will be held on November 4th and 5th 2016 in "Sava Centar", Belgrade, Serbia, in organization of Serbian Medical Society Cancerology Section. This is the 53rd time that oncologists gather in Serbia in order to improve knowledge in this multidisciplinary field of medicine.

This year's congress on "Novelties and challenges in the diagnosis and treatment of malignant diseases" will be dedicated to genetic testing in the diagnosis of malignant disease, recommendations for ultrasound diagnosis and biopsy of benign and malignant breast disease, current recommendations for diagnosis and treatment of thyroid cancer, as well as innovations in the diagnosis and treatment of primary and metastatic melanoma, with particular reference to the „cost-benefit" of the treatment. The use of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery as an adjunct to visual identification of the recurrent laryngeal nerves will be demonstrated within the session „Live Surgery". Participants will be informed on the possibilities of three-dimensional conformal and intensity modulated radiation therapy, as well as radiosurgery (gamma knife). Novelties of this year's Congress of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2016) related to the treatment of breast, colorectal, ovarian and lung cancers will also be presented. A separate session will be devoted to geriatric oncology, with special emphasis on complications and toxicity of the applied therapy.

One of the goals of the 53rd Cancerology Week is to present interesting cases and challenges in the clinical treatment of cancer patients that require multidisciplinary expert team decision. Special focus will be set on the necessity of treating cancer patients in specialized oncology centers that have adequate staff and equipment, so that all treatment modalities are available and better treatment results can be obtained.

All sessions are designed by experts, members of Academy of Medical Sciences, Serbian Society of Surgical Oncology, Serbian Society of Medical Oncology, Intersectional Melanoma Committee of Serbian Medical Society and the Serbian Association for Cancer Research.

This year, we will host 20 experts, members of World Federation of Surgical Oncology Societies (WFSOS). WFSOS President Prof. Anikin and WFSOS School Director Prof. Reshetov will join us as Honorary Committee members, as well as lecturers in WFSOS Oncology School that will be held during 53rd Cancerology Week, along with WFSOS presidential elections.

In accordance with the principles of multidisciplinary approach and teamwork, nurses and medical technicians from Serbia's oncological institutions will join our event for the 30th time with their oral and poster presentations.

We expect you to join us and share your experience and ideas

Radan Dzodic
President of the Serbian Medical Society Cancerology Section



SPISAK PREDSEDNIŠTVA KANCEROLOŠKE SEKCIJE SLD i UREĐIVAČKOG ODBORA ČASOPISA ANALI KANCEROLOŠKE SEKCIJE SLD

Predsednik

Prof. dr Radan Džodić

Sekretar

Nada Santrač

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Siniša Radulović
Slavko Vučićević
Ivan Marković
Nebojša Miletić
Srđan Nikolić
Dejan Stojiljković
Marko Buta
Zorica Milošević
Biljana Jakovljević
Davorin Radosavljević
Zorica Tomašević
Snežana Šušnjar
Ljiljana Stamatović
Suzana Vasović
Anđela Karaferić
Vesna Plešinac
Marina Nikitović
Ana Jovićević

KBC Bežanijska Kosa

Vladimir Kovčin
Miroslav Granić

Klinički centar Srbije

Danica Grujičić
Vinka Maletić

Onkološki dispanzeri:

Ljubiša Šumarac (*Gornji Milanovac*)
Aleksandra Parezanović (*Kraljevo*)
Maja Gulan (*Užice*)

Klinika za onkologiju KC Niš

Svetislav Vrbić
Slađana Filipović

Institut za onkologiju Sremska Kamenica

Vicko Ferenc
Dragana Bogdanović
Nevena Sečen

PRESIDENCY OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY CANCEROLOGY SECTION AND MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD OF THE ANNALS

President

Prof. dr Radan Dzodic

Secretary

Nada Santrac

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Sinisa Radulovic
Slavko Vucicevic
Ivan Markovic
Nebojsa Miletic
Srdjan Nikolic
Dejan Stojiljkovic
Marko Buta
Zorica Milosevic
Biljana Jakovljevic
Davorin Radosavljevic
Zorica Tomasevic
Snezana Susnjar
Ljiljana Stamatovic
Suzana Vasovic
Andjela Karaferic
Vesna Plesinac
Marina Nikitovic
Ana Jovicevic

KBC Bezanijska Kosa

Vladimir Kovcin
Miroslav Granic

Clinical Center of Serbia

Danica Grujicic
Vinka Maletic

Oncology dispensaries:

Ljubisa Sumarac (Gornji Milanovac)
Aleksandar Parezanovic (Kraljevo)
Maja Gulan (Uzice)

Oncology Clinic of Clinical Center Nis

Svetislav Vrbic
Sladjana Filipovic

Institute of Oncology Sremska Kamenica

Vicko Ferenc
Dragana Bogdanovic
Nevena Secen

Predsednik Kancerološke sekcije SLD
Prof. dr Radan Džodić

Predsednik Organizacionog odbora 53. Kancerološke nedelje
Dr Nada Santrač

Predsednik Naučnog odbora 53. Kancerološke nedelje
VNS Dr sc. Radmila Janković

Predsednik Sekcije sestara u onkologiji UMSTBS
Dušanka Tadić, dipl. def. vms

Predsednik Organizacionog odbora
30. Simpozijuma medicinskih sestara
– tehničara onkoloških institucija Republike Srbije
Danica Pavlović, vms

President of the Serbian Medical Society Cancerology Section

Prof. dr Radan Dzodic

President of the 53rd Cancerology Week Organizing Committee

Nada Santrac, MD

President of the 53rd Cancerology Week Scientific Committee

Radmila Jankovic , PhD, Senior Research Associate

President of the Oncology Nurses Section at the Association of nurses-technicians and midwives of the Republic of Serbia

Dusanka Tadic, dipl. def. senior nurse

President of the Organizing Committee of the 30th Oncology Nurses Annual Meeting in Serbia

Danica Pavlovic, senior nurse

53. Kancerološka nedelja

Organizacioni odbor

Radan Džodić, *predsednik Kancerološke sekcije SLD*
Nada Santrač, *predsednik Organizacionog odbora*
Marina Nikitović
Ivan Marković
Ljiljana Mijatović Teodorović
Zorica Tomašević
Davorin Radosavljević
Siniša Radulović
Nada Babović
Marko Buta
Lidija Kandolf Sekulović
Zorica Milošević
Ana Jovićević

Naučni odbor

Radmila Janković, *predsednik*
Snežana Šušnjar
Ivan Marković
Marina Nikitović
Ljiljana Mijatović Teodorović

Počasni odbor

Vladimir Anikin, *Predsednik WFSOS*
Igor V. Reshetov, *Direktor WFSOS škole*
Anatoly F. Romanchishen (Rusija)
Nikola Bešić (Slovenija)

53rd Cancerology Week

Organizing Committee

Radan Dzodic, *President of the Cancerology Section*
Nada Santrac, *President of the Organizing Committee*
Marina Nikitovic
Ivan Markovic
Ljiljana Mijatovic Teodorovic
Zorica Tomasevic
Davorin Radosavljevic
Sinisa Radulovic
Nada Babovic
Marko Buta
Lidija Kandolf Sekulovic
Zorica Milosevic
Ana Jovicevic

Scientific Committee

Radmila Jankovic, *President of the Scientific Committee*
Snezana Susnjar
Ivan Markovic
Marina Nikitovic
Ljiljana Mijatovic Teodorovic

Honorary Committee

Vladimir Anikin, *President of WFSO*S
Igor V. Reshetov, *Director of the WFSOS School*
Anatoly F. Romanchishen (Russia)
Nikola Besic (Slovenia)

53. KANCEROLOŠKA NEDELJA /
53RD CANCEROLOGY WEEK

NAUČNI PROGRAM /
SCIENTIFIC PROGRAMME

4-5. novembar 2016. godine
Sava Centar, Beograd /

November 4-5th, 2016
Sava Center, Belgrade, Serbia

Petak, 4. novembar 2016. Amfiteatar

09:00-18:00 **Registracija učesnika i predavača**

09:00-18:00 **Izložba elektronskih postera**

09:00-10:30 **Svečano otvaranje i koktel dobrodošlice**

10:30-12:30 **SESIJA 1 - TIROIDNI KARCINOM** **(U ORGANIZACIJI UDRUŽENJA ONKOLOŠKIH HIRURGA SRBIJE)**

Moderatori: *Marko Buta, Nikola Bešić, Ljiljana Mijatović Teodorović*

10:30-10:45 **Vrijednost ultrazvukom vođene punkcije u dijagnozi papilarnog mikrokarcinoma štitne žljezde**

Ljubica Fuštar Preradović (Hrvatska)

10:45-11:00 **Opseg hirurgije diferentovanog tiroidnog karcinoma - aktuelne hirurške preporuke**

Radan Džodić, Marko Buta

11:00-11:15 **Provera stražarskih limfnih nodusa kod diferentovanih tiroidnih karcinoma u odluci za selektivnu lateralnu disekciju vrata**

Ivan Marković, Nada Santrač

11:15-11:30 **Lečenje bolesnika sa tiroidnim diferenciranim rakom zračenjem i hemioterapijom – iskustva iz Ljubljane**

Nikola Bešić (Slovenija)

11:30-11:45 **Terapija radioaktivnim jodom (131I) pacijenata sa dobro diferentovanim karcinomima štitaste žlezde**

Ljiljana Mijatović Teodorović

11:45-12:00 **Citokinski profil kod pacijenata sa diferentovanim karcinomima štitaste žlezde**

Snežana Živančević Simonović

12:00-12:15 **Specifičnosti dijagnostike i hirurškog lečenja lingvalnih struma**

Anatoli F. Romanchishen (Rusija)

12:15-12:30 **Diskusija**

12:30-13:30 **Satelitski simpozijum – sponzor MSD kompanija**

PROMENA PARADIGME U IMUNOONKOLOGIJI: PROŠLOST VS BUDUĆNOST U TERAPIJI MELANOMA

Osnovni koncept imunologije i imunoonkologije - Lidija Kandolf Sekulović
Studije sa Pembrolizumabom - Nada Babović

13:30-14:30 ***Pauza za ručak***

14:30-16:00 **USMENE PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA**

Moderator: *Radmila Janković*

16:00-16:15 ***Pauza za kafu***

16:15-18:00 **SESIJA 2 - HIRURGIJA UŽIVO: INTRAOPERATIVNI NEUROMONITORING**
(U ORGANIZACIJI UDRUŽENJA ONKOLOŠKIH HIRURGA SRBIJE)

Moderator: *Marko Buta*
Hirurška ekipa: *Radan Džodić, Nada Santrač*

Friday, November 4th 2016 — Amphitheater

09:00-18:00 **Registration**

09:00-18:00 **E-poster exhibition**

09:00-10:30 **Opening ceremony & Welcome cocktail**

10:30-12:30 **SESSION 1 - THYROID CARCINOMA** (ORGANIZED BY SERBIAN SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY)

Moderators: *Marko Buta, Nikola Besic, Ljiljana Mijatovic Teodorovic*

10:30-10:45 **The value of ultrasound-guided needle aspiration biopsy in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma**

Ljubica Fustar Preradovic (Croatia)

10:45-11:00 **The extent of differentiated thyroid carcinoma surgery - current surgical recommendations**

Radan Dzodic, Marko Buta

11:00-11:15 **Sentinel lymph node biopsy for differentiated thyroid carcinomas in decision for selective lateral neck dissection**

Ivan Markovic, Nada Santrac

11:15-11:30 **Radiation and chemotherapy in treatment of patients with differentiated thyroid cancer - experiences from Ljubljana**

Nikola Besic (Slovenia)

11:30-11:45 **Radioactive iodine (131I) therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma**

Ljiljana Mijatovic Teodorovic

11:45-12:00 **Cytokine profile in patients with differentiated thyroid carcinomas**

Snezana Zivancevic Simonovic

12:00-12:15 **Specificity of diagnostic and surgical treatment of lingual goiter patients**

Anatoli F. Romanchishen (Russia)

12:15-12:30 **Discussion**

12:30-13:30 **Satellite symposium by MSD Company**

CHANGING PARADIGM IN IMMUNO-ONCOLOGY: THE PAST VS THE FUTURE IN THE TREATMENT OF MELANOMA

Fundamental concepts in immunology and immuno-oncology - Lidija Kandolf Sekulovic
Pembrolizumab studies - Nada Babovic

13:30-14:30 ***Lunch break***

14:30-16:00 **ORAL PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS**

Moderator: *Radmila Jankovic*

16:00-16:15 ***Coffee break***

16:15-18:00 **SESSION 2 - LIVE SURGERY: INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING**
(ORGANIZED BY SERBIAN SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY)

Moderator: *Marko Buta*

Surgical team: *Radan Dzodic, Nada Santrac*

10:30-11:30 **SESIJA 1 - GENSKA ISPITIVANJA U DIJAGNOSTICI MALIGNIH BOLESTI**
(U ORGANIZACIJI SRPSKOG DRUŠTVA ISTRAŽIVAČA RAKA)
Moderatori: *Siniša Radulović, Mirjana Branković Magić*

10:30-10:35 **Genska ispitivanja u dijagnostici malignih bolesti - uvod**
Siniša Radulović

10:35-10:50 **Farmakogenomski testovi u solidnim tumorima**
Ivana Boljević

10:50-11:05 **Nova generacija sekvenciranja - upotreba u kliničkoj onkologiji**
Ana Krivokuća

11:05-11:20 **Farmakogenomika u hematoonkologiji**
Bojana Cikota Aleksić

11:20-11:30 **Diskusija**

11:30-13:00 **SESIJA 2 - ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA OBOLJENJA DOJKI**
Moderatori: *Zorica Milošević, Snežana Plešinac*

11:30-11:50 **Maligne promene u dojkama: ultrazvučna dijagnostika**
Zorica Milošević

11:50-12:10 **Benigne promene u dojkama: ultrazvučna dijagnostika**
Snežana Plešinac

12:10-12:30 **"Core needle" biopsija promena u dojkama pod kontrolom ultrazvuka**
Mirjan Nadrljanski

12:30-12:50 **„Core needle" biopsija: histopatološka analiza**
Zorka Milovanović

12:50-13:00 **Diskusija**

13:00 -13:30 **POSTER PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA**
Moderator: *Radmila Janković*

13:30-14:30 ***Pauza za ručak***

14:30-16:00 **SESIJA 3 - SAVREMENA RADIOTERAPIJA**
Moderatori: *Marina Nikitović, Vesna Plešinac Karapandžić, Marko Erak*

14:30-14:40 **Razlike u radiobiološkom odgovoru između radioadaptivnog i neradioadaptivnog zračenja na *in vitro* modelu**
Igor Đan

14:40-14:50 **Individualizovana radioterapija – strategija i identifikacija radiosenitivnih pacijenata**
Tatjana Stanojković

14:50-15:00 **Konformalna radioterapija lokalizovanog karcinoma prostate – akutna i kasna genitourinarna toksičnost**
Vesna Stanković

10:30-11:30 **SESSION 1 - GENETIC TESTING IN DIAGNOSIS OF MALIGNANT DISEASES**
(ORGANIZED BY SERBIAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH)
Moderators: *Sinisa Radulovic, Mirjana Brankovic Magic*

10:30-10:35 **Genetic testing in diagnosis of malignant diseases – introduction**
Sinisa Radulovic

10:35-10:50 **Pharmacogenomic testing in solid tumors**
Ivana Boljevic

10:50-11:05 **Next generation sequencing in clinical oncology**
Ana Krivokuca

11:05-11:20 **Pharmacogenomics in hematooncology**
Bojana Cikota Aleksic

11:20-11:30 **Discussion**

11:30-13:00 **SESSION 2 - ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF BREAST DISEASE**
Moderators: *Zorica Milosevic, Snezana Plesinac*

11:30-11:50 **Malignant breast tumors: ultrasound diagnostics**
Zorica Milosevic

11:50-12:10 **Benign breast tumors: ultrasound diagnostics**
Snezana Plesinac

12:10-12:30 **Ultrasound-guided core needle biopsy of breast tumors**
Mirjan Nadrljanski

12:30-12:50 **Core needle biopsy: histopathological analysis**
Zorka Milovanovic

12:50-13:00 **Discussion**

13:00 -13:30 **POSTER PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS**
Moderator: *Radmila Jankovic*

13:30-14:30 ***Lunch break***

14:30-16:00 **SESSION 3 - MODERN RADIOTHERAPY**
Moderators: *Marina Nikitovic, Vesna Plesinac Karapandzic, Marko Erak*

14:30-14:40 **The differences in the radiobiological response to the radioadaptive and non-radioadaptive irradiation in *in vitro* model**
Igor Djan

14:40-14:50 **Individualized radiotherapy-strategies and identification of radiosensitive patients**
Tatjana Stanojkovic

14:50-15:00 **Conformal radiotherapy of localized prostatic carcinoma – acute and delayed genitourinary toxicity**
Vesna Stankovic

15:00-15:10 **Konformalna kraniospinalna radioterapija**
Jelena Bokun

15:10-15:20 **Gama nož – radiohirurgija**
Gordana Gligorijević

15:20-15:30 **Vrednost PET/CT pregleda u planiranju zračne terapije kod pacijenata obolelih od Hodžkinovog limfoma**
Milana Mitrić Ašković

15:30-15:40 **3D brahiterapija u radikalnoj radioterapiji karcinoma grlića materice**
Aleksandar Tomašević

15:40-15:50 **Primena IMRT u postoperativnom lečenju karcinoma grlića materice**
Dragoslava Marjanović

15:50-16:00 **Verifikacija plana zračenja u IMRT tehnikama**
Ivana Mišković, medicinski fizičar

16:00-16:10 **Diskusija**

16:10-:16:15 **Pauza**

16:15-18:00 **SESIJA 4 - GERIJATRIJSKA ONKOLOGIJA**
(U ORGANIZACIJI UDRUŽENJA MEDIKALNIH ONKOLOGA SRBIJE)
Moderator: *Miroslav Kreačić*

16:15-16:30 **Biološki aspekti starenja i nastanka tumora**
Emina Mališić

16:30-16:45 **Koncept izuzetne osetljivosti u gerijatriji**
Nebojša Despotović

16:45-17:00 **Tromboembolizam u starijih bolesnika sa malignim oboljenjem**
Darko Antić

17:00-17:15 **Kardiotoksičnost onkoloških terapijskih režima u starijoj životnoj dobi**
Zdravko Ždrale

17:15-17-30 **Multipli mijelom u starijih osoba**
Mila Purić

17:30-17:45 **Ciljana anti-HER 2 terapija kod pacijentkinja starije životne dobi i HER2 pozitivnim karcinomom dojke**
Ivana Božović Spasojević

17:45-18:00 **Diskusija**

15:00-15:10 **Conformal craniospinal radiotherapy**
Jelena Bokun

15:10-15:20 **Gamma-knife – radiosurgery**
Gordana Gligorijevic

15:20-15:30 **Value of PET/CT examination in radiotherapy planning for Hodgkin lymphoma patients**
Milana Mitric Askovic

15:30-15:40 **3D brachytherapy in radical radiotherapy of cervical carcinoma**
Aleksandar Tomasevic

15:40-15:50 **Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy in cervical cancer**
Dragoslava Marjanovic

15:50-16:00 **Quality assurance of radiotherapy plan in IMRT technique**
Ivana Miskovic

16:00-16:10 **Discussion**

16:10-:16:15 **Break**

16:15-18:00 **SESSION 4 - GERIATRIC ONCOLOGY** (ORGANIZED BY SERBIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY)
Moderator: *Miroslav Kreacic*

16:15-16:30 **Biological aspects of aging and tumor development**
Emina Malisic

16:30-16:45 **Concept of extreme vulnerability in geriatric patients**
Nebojsa Despotovic

16:45-17:00 **Thromboembolism in elderly patients with malignant disease**
Darko Antic

17:00-17:15 **Cardiotoxicity of oncology treatment regimens in elderly patients**
Zdravko Zdrale

17:15-17-30 **Myeloma multiplex in elderly – challenges and perspectives**
Mila Puric

17:30-17:45 **Anti-HER2 therapy in elderly breast cancer patients**
Ivana Bozovic Spasojevic

17:45-18:00 **Discussion**

Petak, 4. novembar 2016. — Aneks A

10:30-13:00 **SPECIJALNA SESIJA: VREDNOST I DOSTUPNOST INOVACIJA U ONKOLOGIJI**
Moderatori: *Radan Džodić, Joseph Gligorov, Ivan Marković*

10:30-11:00 **Vrednost inovacija u onkologiji**
Joseph Gligorov (Francuska), Radan Džodić

11:00-11:30 **Vrednost i procena (vrednosti) zdravstvenih tehnologija**
Jean-Jacques Zambrowski (Francuska)

11:30-13:00 **Panel diskusija: Kako do što boljeg ishoda za pacijentkinje sa karcinomom dojke?**
Joseph Gligorov, Jean-Jacques Zambrowski, Radan Džodić, Ivan Marković
Predstavnici Vlade Republike Srbije, Ministrarstva zdravlja, grupa za podršku pacijentima i dr.

13:30-14:30 ***Pauza za ručak***

14:30-15:00 **Izbori predsednika Svetske federacije onkoloških hirurških društava (WFSOS)**

Subota, 5. novembar 2016. — Amfiteatar

09:00-11:00 **Registracija učesnika i predavača**

09:00-18:00 **IZLOŽBA ELEKTRONSKIH POSTERA**

09:00-11:00 **SESIJA 1 - MELANOM**
(U ORGANIZACIJI INTERSEKCIJSKOG ODBORA ZA MELANOM SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA)
Moderatori: *Nada Babović, Lidija Kandolf Sekulović, Ivan Marković*

09:00-09:10 **Novine u patohistološkoj dijagnostici melanoma**
Gordana Pupić

09:10-09.20 **Hirurško lečenje primarnog melanoma**
Marijan Novaković

09:20-09:30 **Provera stražarskih limfnih nodusa kod melanoma kože**
Ivan Marković

09:30-09:40 **Target terapija u metastatskom melanomu**
Suzana Matković

09:40-09:50 **Imunoterapija u metastatskom melanomu**
Nada Babović

09:50-10:00 **Specijalizovani centri za melanom**
Srđan Nikolić, Milan Žegarac

10:00-10:10 **Registar za melanom**
Lidija Kandolf Sekulović, Nada Babović

10:10-10:20 **Cost-benefit lečenja metastatskog melanoma**
Lidija Kandolf Sekulović

10:20-11:00 **Panel diskusija: Cost-benefit lečenja metastatskog melanoma**
Lidija Kandolf Sekulović, Marijan Novaković, Nada Babović, Ivan Marković,
Dejan Stojiljković, Milan Žegarac, Srđan Nikolić, Gordana Pupić

11:00-11:30 ***Pauza za kafu***

Friday, November 4th 2016 — Annex A

10:30-13:00 **SPECIAL SESSION: VALUE AND AVAILABILITY OF INNOVATIONS IN ONCOLOGY**
Moderators: *Radan Dzodic, Joseph Gligorov, Ivan Markovic*

10:30-11:00 **Value of innovations in oncology**
Joseph Gligorov (France), Radan Dzodic

11:00-11:30 **Health technology assessment**
Jean-Jacques Zambrowski (France)

11:30-13:00 **Panel discussion: How to reach the best outcome for breast cancer patients?**
Joseph Gligorov, Jean-Jacques Zambrowski, Radan Dzodic, Ivan Markovic
Representatives from Government of Republic of Serbia, Ministry of Health, Patients Support Groups etc.

13:30-14:30 ***Lunch break***

14:30-15:00 **World Federation of Surgical Oncology Societies (WFSOS) presidential elections**

Saturday, November 5th 2016 — Amphitheater

09:00-18:00 **Registration**

09:00-18:00 **E-POSTER EXHIBITION**

09:00-11:00 **SESSION 1 - MELANOMA**
(ORGANIZED BY INTERSECTIONAL MELANOMA COMMITTEE OF SERBIAN MEDICAL SOCIETY)
Moderators: *Nada Babovic, Lidija Kandolf Sekulovic, Ivan Markovic*

09:00-09:10 **Novelties in pathohistological diagnostics of melanoma**
Gordana Pupic

09:10-09.20 **Surgical treatment of primary melanoma**
Marijan Novakovic

09:20-09:30 **Sentinel lymph node biopsy in skin melanoma**
Ivan Markovic

09:30-09:40 **Target therapy in metastatic melanoma**
Suzana Matkovic

09:40-09:50 **Immunotherapy in metastatic melanoma**
Nada Babovic

09:50-10:00 **Specialized melanoma centers**
Srdjan Nikolic, Milan Zegarac

10:00-10:10 **Melanoma registry**
Lidija Kandolf Sekulovic, Nada Babovic

10:10-10:20 **Cost-benefit of metastatic melanoma treatment**
Lidija Kandolf Sekulovic

10:20-11:00 **Panel discussion: Cost-benefit of metastatic melanoma treatment**
Lidija Kandolf Sekulovic, Marijan Novakovic, Nada Babovic, Ivan Markovic,
Dejan Stojiljkovic, Milan Zegarac, Srdjan Nikolic, Gordana Pupic

11:00-11:30 ***Coffee break***

Subota, 5. novembar 2016. Amfiteatar

11:30-13:30 **SESIJA 2 - NOVINE U LEČENJU KARCINOMA DOJKE, KOLOREKTALNOG, OVARIJALNOG I KARCINOMA PLUĆA - ASCO 2016 ODABRANI SAŽECI**
(U ORGANIZACIJI UDRUŽENJA MEDIKALNIH ONKOLOGA SRBIJE)
Moderatori*: Zorica Tomašević, Davorin Radosavljević*

11:30-12:00 **Novine u Her 2 pozitivnom, hormon zavisnom i „triple" negativnom karcinomu dojke**
Zorica Tomašević

12:00-12:15 **Predikcija ponovnog javljanja bolesti i rezistencije kod karcinoma dojke**
Radmila Janković

12:15-12:35 **Novine u lečenju kolorektalnog karcinoma**
Zoran Tomašević

12:35-12:55 **Novine u lečenju ovarijalnog karcinoma**
Suzana Vasović

12:55-13:15 **Novine u lečenju karcinoma pluća**
Davorin Radosavljević

13:15-13:30 **Diskusija**

13:30-14:30 ***Pauza za ručak***

14:30-15:30 **Satelitski simpozijum - sponzor Bristol-Myers Squibb**
IMUNOONKOLOGIJA: NOVI HORIZONT U LEČENJU MALIGNIH BOLESTI
Imunoonkologija: novi koncept u lečenju melanoma - Nada Babović
PD-1 inhibitori u lečenju karcinoma bubrežnih ćelija - Suzana Matković
PD-1 inhibitori u lečenju nesitnoćelijskog karcinoma pluća - Davorin Radosavljević

15:30-17:00 **SESIJA 3 - OKRUGLI STO: IZAZOVI U KLINIČKOJ PRAKSI LEČENJA ONKOLOŠKIH BOLESNIKA**
Moderatori: *Radan Džodić, Snežana Šušnjar, Vesna Plešinac Karapandžić, Zorka Milovanović, Zorica Tomašević, Davorin Radosavljević, Nevena Sečen*

15:30-15:40 **Duboka venska tromboza kod bolesnica sa karcinomom dojke: mogučnost predikcije rizika kod bolesnica na adjuvantnom tamoksifenu**
Mirjana Kovač

15:40-15:50 **Ekstremna gojaznost i karcinom endometrijuma: terapijski problem sa aspekta ginekologa/ onkologa**
Aleksandar Ćetković

15:50-16:00 **Hiperkalcemija kod bolesnika sa karcinomom: diferencijalna dijagnoza**
Marijana Milović Kovačević

16:00-16-10 **Zračenje levog hemitoraksa kod bolesnice sa karcinomom dojke u toku potencijalno kardiotoksične adjuvantne terapije trastuzumabom: koliki je zaista rizik sa aspekta radioterapeuta**
Sandra Radenković

16:10-16:20 **Metastaza u jetri tokom adjuvantne hormonske terapije kod bolesnice sa karcinomom dojke i karcinom kolorektuma: multidisciplinarni terapijski problem**
Milan Žegarac

Saturday, November 5th 2016 — Amphitheater

11:30-13:30 **SESSION 2 - NOVELTIES IN THE TREATMENT OF BREAST, COLORECTAL, OVARIAN AND LUNG CARCINOMA - ASCO 2016 SELECTED ABSTRACTS**
(ORGANIZED BY SERBIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY)

Moderators: *Zorica Tomasevic, Davorin Radosavljevic*

11:30-12:00 **News in treatment of Her 2 positive, hormone-dependent and „triple" negative breast carcinoma**
Zorica Tomasevic

12:00-12:15 **Prediction of relapse and resistance in breast cancer**
Radmila Jankovic

12:15-12:35 **Novelties in colorectal carcinoma treatment**
Zoran Tomasevic

12:35-12:55 **Novelties in ovarian carcinoma treatment**
Suzana Vasovic

12:55-13:15 **Novelties in lung carcinoma treatment**
Davorin Radosavljevic

13:15-13:30 **Discussion**

13:30-14:30 ***Lunch break***

14:30-15:30 **Satellite symposium by Bristol-Myers Squibb Company**
IMMUNOONCOLOGY: A NEW HORIZONT IN TREATMENT OF MALIGNANT DISEASES
Immunooncology: a new concept in melanoma treatment - Nada Babovic
PD-1 inhibitors in treatment of renal cell carcinoma - Suzana Matkovic
PD-1 inhibitors in treatment of non-small cell lung carcinoma - Davorin Radosavljevic

15:30-17:00 **SESSION 3 - ROUND TABLE: ONCOLOGY PATIENTS TREATMENT - CHALLENGES IN CLINICAL PRACTICE**

Moderators: *Radan Dzodic, Snezana Susnjar, Vesna Plesinac Karapandzic, Zorka Milovanovic, Zorica Tomasevic. Davorin Radosavljevic, Nevena Secen*

15:30-15:40 **Deep venous thrombosis in women with breast cancer- ability to predict the risk in patients during adjuvant tamoxifen**
Mirjana Kovac

15:40-15:50 **Extreme obesity in patients with endometrial carcinoma: treatment dilemma in gynaecological oncology**
Aleksandar Cetkovic

15:50-16:00 **Hypercalcemia in patients with cancer: differential diagnosis**
Marijana Milovic Kovacevic

16:00-16-10 **Left hemithorax irradiation in a patient with breast cancer during potentially cardiotoxic adjuvant therapy with trastuzumab: what is the real risk in terms of radiotherapists**
Sandra Radenkovic

16:10-16:20 **Liver metastasis during adjuvant hormonotherapy in a patient with breast and colorectal carcinoma: multidisciplinary therapeutic problem**
Milan Zegarac

Subota, 5. novembar 2016. Amfiteatar

16:20-16:30 **Težina simptoma kod maligne bolesti i njenog lečenja u populaciji bolesnika sa malignom bolešću**
Sunčica Dagović

16:30-17:00 **Diskusija**

17:00-18:00 **Evaluacija kongresa**

SKUPŠTINA KANCEROLOŠKE SEKCIJE SLD

Zatvaranje kongresa

Subota, 5. novembar 2016. Aneks A

10:00-13:00 **SPECIJALNA SESIJA SVETSKE FEDERACIJE ONKOLOŠKIH HIRURŠKIH DRUŠTAVA: WFSOS ŠKOLA ONKOLOGIJE**
Moderatori: *Vladimir Anikin, Igor V. Reshetov, Radan Džodić*

10:00-10:20 **Uvod**
Igor V. Reshetov, Radan Džodić

10:20-11:00 **Moderni pristupi praćenju metastatskih tumora kostiju**
Igor V. Reshetov

11:00-11:40 **Suportivna terapija u lečenju medularnog karcinoma štitaste žlezde**
Anatoly F. Romanchishen

11:40-12:20 **Profilaksa u torakalnoj onkologiji upotrebom Resorbe (oktreotid)**
Vladimir Anikin

12:20-12:00 **Profesionalno usavršavanje specijalista na primeru oktreotid-depo i Resorbe**
N. Mohova

12:00-12:40 **Hemostaza u onkologiji**
Igor V. Reshetov

12:40:13:30 **Diskusija**

13:30-14:30 ***Pauza za ručak***

Saturday, November 5th 2016 — Amphitheater

16:20-16:30 **Severity of cancer-related symptoms and their treatment in a population of patients with malignant disease**
Suncica Dagovic

16:30-17:00 **Discussion**

17:00-18:00 **Congress evaluation**

CANCEROLOGY SECTION GENERAL ASSEMBLY

Congress Closing

Saturday, November 5th 2016 — Annex A

10:00-13:00 **SPECIAL SESSION BY WORLD FEDERATION OF SURGICAL ONCOLOGY SOCIETIES: WFSOS ONCOLOGY SCHOOL**
Moderators: *Vladimir Anikin; Igor V. Reshetov, Radan Dzodic*

10:00-10:20 **Introduction**
Igor V. Reshetov, Radan Dzodic

10:20-11:00 **The modern approaches to the supervision of secondary metastatic tumors of the skeleton**
Igor V. Reshetov

11:00-11:40 **Supportive therapy in the treatment of medullary thyroid cancer**
Anatoly F. Romanchishen

11:40-12:20 **Prophylaxis in thoracic oncology with the use of Resorba, octreotide**
Vladimir Anikin

12:20-12:00 **The professional training and retraining of specialists on the example of octreotide-depo and Resorba**
N. Mohova

12:00-12:40 **Hemostasis in Oncology**
Igor V. Reshetov

12:40-13:30 **Discussion**

13:30-14:30 ***Lunch break***

10. FORUM ZA ONKOLOŠKE PACIJENTE

11:00-13:00 **SESIJA: MOGUĆNOSTI PODRŠKE ONKOLOŠKIM PACIJENTIMA U SRBIJI**
Moderator: *Ana Jovićević*

11:00-11:20 **Grupa za podršku pacijentima i udruženja pacijenata**
Ana Jovićević

11:20-11:40 **Mogućnosti podrške izvan onkoloških ustanova**
Nataša Milićević

11:40-12:00 **Psihosocijalna podrška pacijentima u onkološkim ustanovama**
Svetlana Berat

12:00-12:20 **Socijalna podrška**
Milijana Matorčević

12:20-13:00 **Diskusija**

10th ONCOLOGY PATIENTS FORUM

11:00-13:00 **SESSION: SUPPORT FOR ONCOLOGY PATIENTS – POSSIBILITIES IN SERBIA**
Moderator: *Ana Jovicevic*

11:00-11:20 **Patient support groups and organizations**
Ana Jovicevic

11:20-11:40 **Support options outside oncology institutions**
Natasa Milicevic

11:40-12:00 **Psychosocial support for patients in oncology institutions**
Svetlana Berat

12:00-12:20 **Social support**
Milijana Matorcevic

12:20-13:00 **Discussion**

14:30-16:00 **USMENE PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA / *ORAL PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS***

***Moderator**: Radmila Janković*

O1: **Rak grlića materice: razmera problema u Srbiji / *Burden of cervical cancer in Serbia***

Stamatović Lj, Vasović S, Tomašević Z, Nedović J, Stefanović A, Jeremić K, Rajović J, Stanojević Z, Vukobradović Đorić N

O2: **Rak grlića materice – put pacijenta u Srbiji / *Cervical cancer patient journey in Serbia***

Stamatović Lj, Tomašević Z, Vasović S, Pažin V, Nejković L, Mandić A, Nedović J, Todorovska I, Radlović P, Tomašević A, Vukobradović Đorić N

O3: **Informisanost bolesnika sa kolorektalnim karcinomom o njihovoj bolesti i lečenju / *Colorectal cancer patients' awareness about their disease and treatment***

Stanišić – Trenevski Jadranka, Kovčin Vladimir, Miljanović Dušica

O4: **Stavovi pacijentata u odnosu na kontrolne preglede nakon završenog primarnog lečenja raka dojke / *Patients' attitudes regarding the follow up care after the primary breast cancer treatment***

Andrijić Marija, Šušnjar Snežana, Gavrilović Dušica, Ćurčić Aneta, Marković Nataša, Berat Svetlana

O5: **Tomosinteza - prednosti i limiti u detekciji patologije dojke / *Tomosynthesis - advantages and limitations in detection of breast lesions***

Prvulović Bunović Nataša

O6: **An evaluation of postoperative complication after thyroid surgery.**

Kokareva A, Jovanovski-Srceva M, Bushinovska J, Temenugova I, Burmuzovska M, Spirovski Z, Kondov G, Cholanceski R.

O7: **Upotreba neuromonitoringa u tiroidnoj i paratiroidnoj hirurgiji / The application of neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery**

Rovčanin Branislav, Diklić Aleksandar, Živaljević Vladan, Jovanović Milan, Zorić Goran, Slijepčević Nikola, Odalović Božidar, Taušanović Katarina, Kalezić Nevena, Tošković Anka, Sabljak Vera, Paunović Ivan

O8: **Hirurško lečenje udruženih oboljenja štitaste i paraštitastih žlezda / Surgical treatment of concomitant thyroid and parathyroid disorders**

Jovanović Milan, Diklić Aleksandar, Živaljević Vladan, Zorić Goran, Taušanović Katarina, Slijepčević Nikola, Rovčanin Branislav, Kalezić Nevena, Sabljak Vera, Tošković Anka, Vujačić Nataša, Paunović Ivan

O9: **Treatment of bronchial micro fistula with tissue adhesives after the pulmonary wedge resection for typical carcinoid in patient with a long term COPD - video presentation (ESSO 36)**

Stojiljkovic Dejan, Santrac Nada, Kocic Milan, Goran Merima, Stojiljkovic Tanja, Mandaric Dragan, Vojnovic Vera, Filipovic Jovan, Spurnic Igor, Markovic Ivan

10: **Prognostički faktori za preživljavanje kod gerijatrijskih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha lečenih hemioterapijom / *Prognostic factors for survival of geriatric patients with advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy***

Sazdanić-Velikić Danica, Lalić Nensi, Tepavac Aleksandar, Stojković Ivana, Sečen Nevena

13:00-13:30 POSTER PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA / *POSTER PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS*

Moderator: *Radmila Janković*

P1: Porodica sa pozitivnom mutacijom kodona 634 RET protoonkogena i medularnim tiroidnim karcinomom u sklopu MEN2a sindroma - prikaz slučaja / *Family with positive codone 634 RET proto-oncogene mutation for MEN2a syndrome and medullary thyroid cancer - case presentation*

Tripković Jovana, Marković Ivan, Živković Ognjen

P2: Multiple osteolitične koštane metastaze kao inicijalna prezentacija minimalno invazivnog folikularnog tiroidnog karcinoma kod 36-godišnje pacijentkinje - prikaz slučaja / *Multiple osteolytic bone metastases as initial presentation of minimally invasive follicular thyroid carcinoma in a 36-year-old female patient – a case report*

Santrač Nada, Marković Ivan, Drašković Maja, Džodić Radan

P3: Metastaze papilarnog karcinoma štitaste žlezde u aksili - prikaz slučaja / *Axillary lymph nodes metastases in papillary thyroid carcinoma: report of a case*

Babić Anđela, Marković Ivan

P4: Dermatofibrosarkom protuberans dojke u laktaciji – prikaz slučaja / *Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast during lactation: case report*

Raković Marija, Jevrić Marko, Marković Ivan, Jovanić Irena, Golubović Emilija

P5: Sinhroni karcinomi grlića materice i jajnika kod jedne pacijentkinje – prikaz slučaja / *Sinchronous cervical and ovarian carcinoma in one patient - a case report*

Joksimović Stefan, Santrač Nada, Ćetković Aleksandar, Radlović Petar

P6: Metastaza melanoma u žučnoj kesi: prikaz slučaja i pregled literature / *Metastatic melanoma of the gallbladder: a case report and review of the literature*

Golubović Emilija, Jevrić Marko, Nikolić Srđan, Medić Nataša, Raković Marija, Marković Ivan

P7: Fibroadenom na spoju pazušne jame i proksimalne trećine nadlaktice : prikaz slučaja / *Fibroadenoma at the junction of axilla and proximal third of the upper arm: case presentation*

Petrović Nevena, Đurišić Igor, Buta Marko, Džodić Radan

P8: Anesthetic management of large abdominal cancer: case report

Burmuzoska M, Jovanovski – Srceva M, Ognjenovikj Lj

P9: PONV in women after surgery for thyroid and brest carcinoma

Kokareva A, Jovanovski-Srceva M, Angjusev D, Spirovski Z, Kondov G, Cholancheski R

P10: Comparation of postoperative levels of inflamation markers in patients undergoing breast surgery

Jovanovski-Srceva M, Peneva M, Kokareva A, Kondov B, Spirovski Z, Mircevski V, Mircevska E, Vela I, Nedzati J

P11: Edmontonska skala za procenu simptoma (ESAS) kod pacijenata sa melanomom prilikom prijema na Kliniku za medikalnu onkologiju (KMO) Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) / *The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) as a screening tool for symptoms in patients with melanoma admitted to Clinic for medical oncology (CMO), Instutute for oncology and radiology of Serbia (IORS)*

Dimitrijević Jelena, Bošnjak Snežana, Đorđević Feđa, Bakić Nataša, Kezić Iva

P12: Vinirelbinom indukovana serpentinozna supravenska hiperpigmentaciaj – prikaz slučaja / *Vinorelbine induced serpentine supravenous hyperpigmentation – a case report*

Oblaković-Babić J, Tomasević Z, Božović-Spasojević I, Ždrale Z, Stojanović A, Šerović K, Tomasević N.Z

P13: Hiperkalcemija kod bolesnice sa karcinomom jajnika i povišenim vrednostima PTH / *Hypercalcaemia in patient with ovarian cancer and elevated PTH*

Šerović Kristina, Tomašević Zoran, Božović-Spasojević Ivana, Ždrale Zdravko, Stojanović Aleksandar, Oblaković-Babić Jelena, Tomašević Zorica

P14: Kapošijev sarkom kod pacijenta sa HIV infekcijom – prikaz slučaja / *HIV-Associated Kaposi's sarcoma – case report*

Stojanović Aleksandar, Tomašević Zoran, Božović Spasojević Ivana, Ždrale Zdravko, Oblaković Babić Jelena, Šerović Kristina, Radosavljević Davorin, Tomašević Zorica

P15: Hiperpigmentacija indukovana kapecitabinom – prikaz slučaja / *Capecitabine induced hyperpigmentation – a case report*

Stojanović Aleksandar, Dobrosavljević Vukojević Danijela, Apostolović Stojanović Milica, Jevrić Marko, Bosić Martina, Tomašević Zoran, Božović Spasojević Ivana, Ždrale Zdravko, Oblaković Babić Jelena, Šerović Kristina, Radosavljević Davorin, Tomašević Zorica

P16: Sinhroni multipli primarni melanom kože – prikaz slučaja / *Synchronous multiple primary skin melanoma – a case report*

Knežević Snežana

P17: Granuloza-ćelijski tumor jajnika u dečjem uzrast - prikaz slučaja / Granulosa cell tumor of the ovary in children age – a case report

Balać Svetlana, Asanović Radovan, Babić Zorica

30. SIMPOZIJUM
MEDICINSKIH SESTARA – TEHNIČARA
ONKOLOŠKIH INSTITUCIJA REPUBLIKE SRBIJE

PROGRAM

4-5. novembar 2016. godine
Sava Centar, Beograd

6. novembar 2015. godine
Amfiteatar Narodne biblioteke Srbije, Beograd
(10. Forum za onkološke pacijente)

08:00-09:00 **Registracija učesnika**

09:00- 09:30 **Svečano otvaranje 30. Simpozijuma**

09:30-09:45 **Retrospektiva onkološke zdravstvene nege** **S1**
Dragan Kodžo, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

09:45-10:00 **Pravci razvoja onkološke zdravstvene nege** **S2**
Dušanka Tadić, Visoka zdravstvena škola strukovnih studija u Beogradu

10:00-10:15 **Kafe pauza**

10:15-12:00 ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA TUMORIMA GLAVE I VRATA

***Moderator**: Mirjana Gavrilović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije*

10:15-10:30 **Multidisciplinarni pristup u lečenju i zdravstvenoj nezi obolelih od karcinoma glave i vrata** **S3**
Mirjana Gavrilović, IORS

10:30-10:45 **Epidemiologija karcinoma glave i vrata** **S4**
Svetlana Ristić, IORS

10:45-11:00 **Aspekti nege laringektoloških pacijenata** **S5**
Tanja Erdeljanović KCS, Klinika za ORL i MFH

11:00-11:15 **Specifičnosti zdravstvene nege kod primene hemioterapije obolelih od karcinoma glave i vrata** **S6**
Nina Mrđa, IORS

11:15-11:30 **Rešavanje specifičnih situacija u pozicioniranju i imobilizaciji pacijenata na radioterapijskom tretmanu glave i vrata** **S7**
Davor Prodanović, IORS

11:30-11:45 **Psihosocijalni aspekti zdravstveno- vaspitnog rada sa laringektomisanim pacijentima** **S8**
Gordana Kovačević, KCS, Klinika za ORL i MFH

11:45-12:00 **Diskusija**

12:00-13:00 POSTER PREZENTACIJE

Ultrazvučni pregled dojki i BI RADS klasifikacija **S9**
Danijela Erić,Ljilja Dedić, Milena Culić, Jasmina Boban, Institut za onkologiju Vojvodine

Ultrazvučno vođene biopsije u dijagnostici oboljenja dojke **S10**
Elena Kovačević, Katica Bernšić, Jasmina Boban, Nataša Prvulović, Institut za onkologiju Vojvodine

Iskustva u kliničkoj praksi medicinskih sestara tehničara u kolorektalnoj onkologiji **S11**
Marija Mitić, Vojnomedicinska akademija

13:00-13:45 **Pauza za ručak**

13:45-15:45 ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA MELANOMOM

***Moderator**: Marija Gošović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije*

13:45-14:00 **Epidemiologija melanoma** **S12**
Vera Mandić, IORS

14:00-14:15 **Detekcija mutacija u BRAF genu kao prediktor odgovora na ciljanu terapiju kod melanoma** **S13**
Marijana Topalović, IORS

14:15-14:30 **Preoperativne procedure i zdravstvena nega obolelih od melanoma** **S14**
Marija Gošović, IORS

14:30-14:45 **Intraoperativne tehnike kod obolelih od melanoma** **S15**
Miroslava Mikić, IORS

14:45-15:00 **Postoperativna zdravstvena nega kod pacijenata sa melanomom -prikaz slučaja** **S16**
Slađana Sokolović, IORS

15:00-15:15 **Prevencija limfedema nakon hirurškog lečenja melanoma** **S17**
Dušanka Ćupić, IORS

15:15-15:30 **Zdravstvena nega pacijenata sa melanomom-hemioterapijski pristup** **S18**
Fildana Redžić, IORS

15:30-15:45 **Diskusija**

15:45-16:00 **Kafe pauza**

16:00-17:15 ISKUSTVA U KLINIČKOJ PRAKSI MEDICINSKIH SESTARA – TEHNIČARA U ONKOLOGIJI

***Moderator**: Snežana Čurić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije*

USMENE PREZENTACIJE

16:00-16:07 **Uloga medicinske sestre u histeroskopiji kao metodi ispitivanja unutrašnjosti materice** **S19**
Bulatović Tatjana, Bogavac Svetlana, DZ Nika Labović, Berane

16:07-16:14 **Anaplastični krupnoćelijski T ćelijski limfom kože-prikaz slučaja** **S20**
Tatjana Petković, Vesna Radojičić, Klinika za onkologiju, KC Niš

16:14-16:21 **Kompleksna dekongestivna terapija limfedema noge-prikaz slučaja** **S21**
Svetislav Hemun, Institut za onkologiju Vojvodine

16:21-16:28 **Predrasude o raku u adolescenciji** **S22**
Marija Mijajlović, Danijela Okošanović, Marica Bašić, OB Studenica, Kraljevo

16:28-16:35	**Zdravstvena nega pacijenata sa melanomom** *Vesna Tatomirović, Vojnomedicinska akademija*	**S23**
16:35-16:42	**Značaj nuklearne medicine u kardiologiji** *Nina Klicov, Institut za onkologiju Vojvodine*	**S24**
16:42-16:49	**Moguće komplikacije kod bolesnika sa *Hodgkinovim* limfomom** *Suzana Tejić, Klinika za hematologiju KCS*	**S25**
16:49-16:56	**Zdravstvena nega pacijenata na radioterapiji malignih tumora glave i vrata-sestrinski aspekt** *Slađana Aleksić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije*	**S26**
16:56-17:15	**Diskusija**	
17:15-17:30	**Zaključci i evaluacija Simpozijuma**	

KANCEROLOŠKA SEKCIJA SLD I
SEKCIJA SESTARA U ONKOLOGIJI UMSTBS

53. KANCEROLOŠKA NEDELJA
I
30. SIMPOZIJUM MEDICINSKIH SESTARA – TEHNIČARA ONKOLOŠKIH INSTITUCIJA REPUBLIKE SRBIJE

ZBORNIK SAŽETAKA / *ABSTRACT BOOK*

4-5. novembar 2016. godine
Sava Centar, Beograd /
November 4-5th, 2016
Sava Center, Belgradea

6. novembar 2016. godine
Amfiteatar Narodne biblioteke Srbije, Beograd
(10. Forum za onkološke pacijente) /
November 6th 2016
National Library of Serbia – Amphitheater
(10th Oncology Patients Forum)

ZBORNIK SAŽETAKA - LEKARI/
ABSTRACTS BOOK - DOCTORS

SADRŽAJ / CONTENTS:

TIROIDNI KARCINOM / *THYROID CARCINOMA* 41

GENSKA ISPITIVANJA U DIJAGNOSTICI MALIGNIH BOLESTI / *GENETIC TESTING IN DIAGNOSIS OF MALIGNANT DISEASES* 50

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA OBOLJENJA DOJKI / *ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF BREAST DISEASE* 56

SAVREMENA RADIOTERAPIJA / *MODERN RADIOTHERAPY* 60

GERIJATRIJSKA ONKOLOGIJA / *GERIATRIC ONCOLOGY* 68

MELANOM / *MELANOMA* 75

NOVINE U LEČENJU KARCINOMA DOJKE, KOLOREKTALNOG, OVARIJALNOG I KARCINOMA PLUĆA - ASCO 2016 ODABRANI SAŽECI / *NOVELTIES IN THE TREATMENT OF BREAST, COLORECTAL, OVARIAN AND LUNG CARCINOMA - ASCO 2016 SELECTED ABSTRACTS* 82

OKRUGLI STO: IZAZOVI U KLINIČKOJ PRAKSI LEČENJA ONKOLOŠKIH BOLESNIKA / *ROUND TABLE: ONCOLOGY PATIENTS TREATMENT - CHALLENGES IN CLINICAL PRACTICE* 903

FORUM PACIJENATA / *PATIENTS FORUM* 113

USMENE PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA / *ORAL PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS* 116

POSTER PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA / *POSTER PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS* 128

SAŽECI PREZENTOVANI NA ESSO 36 / *ABSTRACTS PRESENTED AT ESSO 36* 147

TIROIDNI KARCINOM / THYROID CARCINOMA

THE VALUE OF ULTRASOUND-GUIDED NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA

Ljubica Fustar Preradovic

Department of Pathology and Cytology, Dr. Josip Bencevic General Hospital, Slavonski Brod, Croatia

Introduction. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignancy of the thyroid gland. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is one form of PTC with tumor size less than 1 centimeter. The diagnostic approach to thyroid nodules involves ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (US-FNAB). This method has become the first line in diagnostic approach to evaluate the need for surgery and to determine the type of surgery.

Materials and methods. During a tree-year period, to be exact from the 1st of January 2013 to the 31st of December 2015, 1195 thyroid cytologic smears were preoperatively obtained by US-FNAB. The cytologic smears were taken from 830 patients that had suspicios thyroid nodule. The smears were air dried and stained according to May-Grunwald-Giemsa.

Results. A total of 1195 cytological smears were evaluated in this study. PTC was found in 95 cases. 57 of them were found to have PTMC (60%). A total thyreoidectomy for PTC was performed in all cases. Preoperative ultrasonography and aspiration cytology were compared with histopathological findings. The cancer patients with folicular neoplasms, medullary neoplasms, lymphoma and metastatic tumors were excluded for final comparison, as well as patients operated in other institutions, for whom pathohistological finding could not be obtained.

Conclusion. The dramatic increase in PTC is primarily a result of early diagnosis of small cancers. This method gives the patient opportunity for surgery in early stages. Total thyreoidectomy is not necessary in all PTMC cases. According to several guidelines, hemithyreoidectomy is enough for patients without any contralateral thyroid nodule and total thyreoidectomy is recomended with radiologically or clinically detected nodal metastasis, multifocal malignant lesions or extrathyroid extension.

Key words: papillary thyroid microcarcinoma, US-FNAB

OPSEG HIRURGIJE DIFERENTOVANOG TIROIDNOG KARCINOMA - AKTUELNE HIRURŠKE PREPORUKE

Nada Santrač[1], Ivan Marković[1,2], Marko Buta[1,2], Merima Goran[1], Igor Đurišić[1], Radan Džodić[1,2]

[1] Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija
[2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Dr Subotića 8, Beograd, Srbija

Diferentovani tiroidni karcinomi (DTK) čine do 90% svih tiroidnih maligniteta i najčešći su primarni maligniteti endokrinog sistema. Učestalost DTK raste poslednjih godina, naročito papilarnih mikrokarcinoma. U vreme prve kliničke prezentacije, 20 do 30% bolesnika sa papilarnim tiroidnim karcinomom (PTK) ima limfonodalne metastaze (LNM) u vratu, a oko 90% mikrometastaze. Hirurgija je terapija izbora za DTK, ali preporuke za opseg hirurgije tiroidee i limfnih nodusa nisu usaglašene. Neujednačenosti u evropskim, američkim i japanskim preporukama su posledica razlika u preoperativnoj i intraoperativnoj dijagnostici karcinoma i LNM, kao i adjuvantnom lečenju.

Terapija izbora za DTK treba da bude totalna tiroidektomija zbog česte multifokalnosti tumora (do 30%), radi prevencije recidiva u preostalom tkivu, a samim tim i reoperacije, kao i radi povećanja senzi-

tivnosti serumskog tireoglobulina u postoperativnom praćenju. Profilaktičku centralnu disekciju limfnih nodusa potrebno raditi u sklopu hirurgije DTK obzirom da je senzitivnost ultrazvuka i kompjuterizovane tomografije u centralnoj regiji niska, a reoperacije tehnički zahtevne i češće dovode do povrede živca za glas i trajnog hipoparatiroidizma. U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, biopsija stražarskih limfnih nodusa (SLNB) lateralnih regija vrata, kao dopuna totalnoj tiroidektomiji i profilaktičkoj centralnoj disekciji, predstavlja standard hirurškog lečenja DTK. Ova jednostavna, precizna, jeftina i pristupačna metoda omogućava precizno stažiranje limfnih nodusa, čime se izbegavaju nepotrebne profilaktičke modifikovane radikalne disekcije vrata (MRND) i prateće komplikacije, a sa druge strane bolesnici sa intraoperativno dokazanim metastazama u limfnim nodusima mogu imati korist od jednovremene kompletne terapijske MRND. Ova metoda eliminiše „skip" metastaze (prisustvo lateralnih LNM u odsustvu centralnih), naročito u kontralateralnim regijama, i optimizuje ablativni tretman radioaktivnim jodom. Moguća je primena SLNB i kod medularnih karcinoma tiroidee.

Ključne reči: diferentovani tiroidni karcinom, lečenje, hirurgija, preporuke

THE EXTENT OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA SURGERY - CURRENT SURGICAL RECOMMENDATIONS

Nada Santrac[1], Ivan Markovic[1,2], Marko Buta[1,2], Merima Goran[1], Igor Djurisic[1], Radan Dzodic[1,2]

[1] Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Differentiated thyroid carcinomas (DTC) make up to 90% of all thyroid malignancies, and represent the most common primary malignancy of the endocrine system. The frequency of DTCs is increasing in recent years, particularly of papillary microcarcinomas. At first clinical presentation, 20 to 30% of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) have lymph node metastases (LNM) in the neck, while 90% have micrometastases. Surgery is the treatment of choice for DTC, although recommendations regarding the extent of thyroid gland surgery and lymph node surgery are not uniform. Disparities in European, American and Japanese recommendations are the result of differences in the preoperative and intraoperative diagnosis of cancer and LNMs, as well as in the adjuvant treatment.

The treatment of choice for DTC should be total thyroidectomy due to frequent tumor multifocality (30%), for the prevention of recurrence in the remaining tissue, and therefore reoperation, as well as to increase the sensitivity of serum thyroglobulin in the postoperative follow-up. Prophylactic central lymph node dissection is necessary part of DTC surgery given that the sensitivity of ultrasound and computed tomography in the central region is low, while reoperations are technically demanding and often lead to recurrent laryngeal nerve injury and permanent hypoparathyroidism. At the Institute for Oncology and Radiology of Serbia, sentinel lymph node biopsy (SLNB) of lateral neck regions, as an adjunct to total thyroidectomy and prophylactic central neck dissection, is the standard surgical treatment of DTC. This feasible, accurate and inexpensive method provides precise lymph node staging and one can avoid unnecessary prophylactic modified radical neck dissections (MRND) and associated peroperative complications, while, on the other hand, patients with intraoperatively proven metastases in the lymph nodes can benefit from one-time therapeutic complete MRND. This method eliminates the "skip" metastases (presence of lateral LNMs in the absence of central ones), especially in contralateral regions, and optimizes ablative radioiodine treatment. It is possible to use SLNB in medullary thyroid carcinomas.

Key words: differentiated thyrod carcinoma, treatment, surgery, recommendations

IN EXTENSO

Diferentovani tiroidni karcinomi (DTK) čine do 90% svih tiroidnih maligniteta i najčešći su primarni maligniteti endokrinog sistema. Učestalost DTK raste poslednjih godina, naročito papilarnih mikrokarcinoma.

U vreme prve kliničke prezentacije, 20 do 30% bolesnika sa papilarnim tiroidnim karcinomom (PTK) ima metastatski izmenjene limfne noduse u vratu, a oko 90% ima mikrometastaze u limfnim nodusima. Limfonodalne metastaze (LNM) su tek u poslednjih 20 godina prepoznate kao faktor lošijeg kancer-specifičnog preživljavanja i negativan prognostički faktor za pojavu recidiva bolesti.

Hirurgija je terapija izbora za DTK, ali preporuke za opseg hirurgije tiroidee i limfnih nodusa nisu usaglašene. Neujednačenosti u evropskim, američkim i japanskim preporukama su posledica razlika u preoperativnoj i intraoperativnoj dijagnostici karcinoma i LNM, kao i adjuvantnom lečenju.

Najnovije preporuke Američke tiroidne asocijacije (ATA) iz 2014. godine iznose stav da je lobektomiju moguće uraditi kod unifokalnih, intratiroidnih mikrokarcinoma, u odsustvu prethodnog zračenja regije glave i vrata, pozitivne porodične anamneze i LNM. Za tumore veće od 1cm, a manje od 4cm, bez ekstratiroidne ekstenzije, a kod cN0 bolesnika, moguće je uraditi samo lobektomiju - ukoliko je reč o niskorizičnom PTK i folikulskom karcinomu, ali i totalnu tiroidektomiju bez profilaktičke centralne disekcije, uz postoperativnu terapiju radioaktivnim jodom, što olakšava praćenje bolesnika.

Terapija izbora za DTK treba da bude totalna tiroidektomija zbog česte multifokalnosti tumora (do 30%), zbog prevencije recidiva u preostalom tkivu, a samim tim i reoperacije, kao i zbog povećanja senzitivnosti serumskog tireoglobulina u postoperativnom praćenju.

Predmet aktuelnih kontroverzi je postupak sa klinički negativnim limfnim nodusima centralne i lateralnih regija vrata. U Evropi i SAD profilaktičke disekcije se ne rade rutinski zbog uloge ablativne terapije radioaktivnim jodom. Najčešći stav je da se hirurgija limfnih nodusa uglavnom završava terapijskom centralnom ili lateralnom disekcijom u slučaju klinički suspektnih ili citološki, odnosno histološki dokazanih LNM. Ali, obzirom na visoku prevalencu histološki dokazanih mikrometastaza u limfnim nodusima nakon profilaktičkih disekcija, ostaju nejasne preporuke vezane za okultne LNM koje nije moguće radiološki prepoznati (klinički N0, cN0).

ATA u svojoj najnovijoj reviziji iz 2014. godine preporučuje profilaktičku disekciju centralnih limfnih nodusa vrata samo kod bolesnika sa klinički nezahvaćenim limfnim nodusima a uznapredovalim tumorima (T3 i T4), ili kod onih bolesnika koji imaju klinički evidentne LNM u lateralnim regijama vrata (cN1b). U drugim slučajevima, profilaktičku centralnu disekciju nije potrebno razmatrati, osim ako takav postupak neće imati benefit za dalje lečenje i planiranje terapije. ATA takođe priznaje da izbegavanje centralne disekcije u slučaju manjih tumora „može povećati rizik za lokoregionalni recidiv, ali ukupno može biti bezbednije u rukama neiskusnijih hirurga" zbog veće stope morbiditeta. Sa druge strane, prema nedavno objavljenim preporukama Japanskog udruženja tiroidnih hirurga i Japanskog udruženja endokrinih hirurga, profilaktička centralna disekcija treba da bude učinjena standardno u sklopu totalne tiroidektomije.

Stav autora ovoga rada je da je profilaktičku centralnu disekciju limfnih nodusa potrebno raditi u sklopu hirurgije DTK obzirom da je senzitivnost ultrazvuka i kompjuterizovane tomografije u centralnoj regiji niska, a reoperacije tehnički zahtevne i češće dovode do povrede živca za glas i trajnog hipoparatiroidizma.

Druga kontroverza, vezana za postupak sa lateralnim limfnim nodusima vrata, posledica je neadekvatne preoperativne dijagnostike lateralnih metastaza (klinički pregled, ultrazvuk) i visoke incidence LNM bez klinički patoloških limfnih nodusa u lateralnim regijama – do 80%. Postoje i neslaganja u mišljenju da li profilaktičke disekcije lateralnih limfnih nodusa vrata poboljšavaju prognozu i preživljavanje bolesnika sa DTK. Opseg hirurgije lateralnih limfnih čvorova varira od „berry picking" do profilaktičkih disekcija kod cN0. Profilaktička modifikovana radikalna disekcija vrata (MRND) rutinski se primenjuje u većini centara koji se bave endokrinom hirurgijom u Japanu. Aktuelne ATA preporuke iz 2014. godine indikuju terapijsku MRND kod biopsijom potvrđenih metastaza.

Aktuelne kontroverze u hirurškom postupku i prognostičkom značaju lateralnih LNM, kao i u ograničenjima preoperativne dijagnostike i adjuvantne terapije, navele su neke autore da primene koncept provere stražarskih (sentinel) limfnih nodusa (SLNB) kod bolesnika sa DTK. Prvi koji je uveo ovu metodu stažiranja limfnih nodusa kod tiroidnih karcinoma bio je Keleman, 1998, godine. Nakon toga, usledio je niz pokušaja da se preciznost ove metode poboljša upotrebom različitih markera, kao što su vitalne boje, radiokoloidi ili kombinacija ova dva.

SLNB lateralnih regija vrata nakon promene metilen plavog kao jedinog markera za mapiranje sentinel limfnih nodusa, originalna je metoda prvog autora ovog rada (Radan Dzodic) i publikovana je 2006. godine u World Journal of Surgery. U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, SLNB lateralnih regija vrata, kao dopuna totalnoj tiroidektomiji i profilaktičkoj centralnoj disekciji, predstavlja standard hirurškog lečenja DTK. Ova metoda je jednostavna, precizna, jeftina, pristupačna. Ona omogućava precizno stažiranje limfnih nodusa, čime se izbegavaju nepotrebne profilaktičke MRND i prateće komplikacije, a sa druge strane bolesnici sa intraoperativno dokazanim metastazama u limfnim nodusima mogu imati korist od jednovremene kompletne terapijske MRND. Ova metoda eliminiše „skip" metastaze (prisustvo lateralnih LNM u odsustvu centralnih), naročito u kontralateralnim regijama, i optimizuje ablativni tretman radioaktivnim jodom. Moguća je primena SLNB i kod medularnih karcinoma tiroidee.

PROVERA STRAŽARSKIH LIMFNIH NODUSA KOD DIFERENTOVANIH TIROIDNIH KARCINOMA U ODLUCI ZA SELEKTIVNU LATERALNU DISEKCIJU VRATA

Ivan Marković[1,2], Nada Santrač[1], Marko Buta[1,2], Merima Goran[1], Igor Đurišić[1], Radan Džodić[1,2]

[1] Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija
[2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Dr Subotića 8, Beograd, Srbija

Uvod: Učestalost diferentovanih tiroidnih karcinoma (DTK) u značajnom je porastu u poslednje tri decenije. U vreme dijagnoze, učestalost okultnih limfonodalnih metastaza (LNM) iznosi od 80 do 90%. U poslednjih 20 godina, LNM su prepoznate kao loš prognostički faktor za pojavu lokoregionalnog relapsa bolesti i kancer-specifičnog preživljavanja. Postoji generalna saglasnost da su disekcije vrata indikovane kod klinički suspektnih LNM. Predmet aktuelnih kontroverzi predstavlja hirurški postupak sa okultnim LNM koje preoperativnom dijagnostikom ostaju neprepoznate (cN0). Opseg operacije na limfnim nodusima kreće se od teorije „sačekati i videti" - takozvane „zapadne škole" - argumentovane ulogom primene ablativne terapije J^{131} i učestalošću peroperativnih komplikacija (povrede povratnog laringealnog nerva i hipoparatiroidizma), posebno kod manje iskusnih timova; do obostranih profilaktičkih disekcija centralne i lateralne regije vrata - takozvane „japanske škole" - zbog ograničene upotrebe radioaktivnog joda u terapijske svrhe, kao i značajno manjeg operativnog morbiditeta ukoliko se disekcija uradi u primarnom aktu. Postojeće kontroverze u dijagnostici i dugoročnom prognostičkom značaju LNM, kao i opsegu operacija na limfnim nodusima, motivisale su neke autore da koncept provere stražarskih limfnih nodusa (SLN) primene kod pacijenata sa DTK, imajući u vidu odlične rezultate kod karcinoma dojke i melanoma kože.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita da li je provera stražarskih limfnih nodusa nakon intraoperativnog markiranja limfnih nodusa metilen plavom bojom pouzdana metoda u detekciji limfonodalnih metastaza u lateralnoj regiji vrata prilikom donošenja odluke za selektivnu lateralnu disekciju vrata pacijenata sa diferentovanim tiroidnim karcinomom i klinički nezahvaćenim limfnim nodusima.

Materijal i metode: Istraživanjem su obuhvaćena 153 pacijenta primarno operisana zbog papilarnog tiroidnog karcinoma sa preoperativno klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata (cN0). Svi pacijenti su operisani na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, u periodu od 2004. do 2011. godine. Kod svih pacijenata učinjena je totalna tiroidektomija sa profilaktičkom centralnom disekcijom vrata i proverom SLN lateralne regije nakon aplikacije rastvora metilen plavog. U slučaju potvrde LNM u SLN nakon *ex tempore* patohistološke analize, učinjene su i jednovremene selektivne lateralne disekcije vrata. Za analizu rezultata korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Rezultati: Svi pacijenti u ovoj studiji imali su papilarni karcinom, preko 80% tumore do 2cm (pT1), a čak 57% mikrokarcinome (pT1a). Limfonodalne metastaze u vratu patohistološki su dokazane u 40.9% cN0 slučajeva (pN1a – 36.3%, pN1b - 24%). Postojanje LNM u centralnoj regiji vrata bilo je prediktivno za lateralne LNM u 80.5% slučajeva. Prediktivni faktori za postojanje LNM u vratu bili su: muški pol, uzrast do 45 godina, tumori veći od 1cm u prečniku, kapsularna i vaskularna invazija tumora. Ovom metodom provere SLN detektovane su metastaze u 24% SLN lateralne regije vrata, što je u preko 50% slučajeva bilo prediktivni

faktor za LNM u ostalim limfnim nodusima lateralne regije vrata. Stopa detekcije prebojenih SLN iznosila je 91.81%, senzitivnost metode 85.7%, specifičnost 96.7%, pozitivna prediktivna vrednost 88.3%, negativna prediktivna vrednost 95.9%, a ukupna pouzdanost metode 94.3%. Testirano površinom ispod krive, sa 91.2% verovatnoće (ROC AUC, 95% CI, 84.2–98.3%) može se tvrditi da se ovakav rezultat može ostvariti i u drugom uzorku pacijenata.

Zaključak: Naša hirurška strategija omogućila je preciznije stažiranje limfonodalnog statusa kod DTK, pravovremenu detekciju LNM i adekvatnu disekciju vrata, a zatim i ablativnu terapiju J^{131} u 41% slučajeva papilarnog karcinoma sa patohistološki dokazanim metastazama u klinički nezahvaćenim limfnim nodusima vrata. Naši rezultati stope detekcije, senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, ukupne pouzdanosti i visoke verovatnoće ponavljanja metode u drugom uzorku koreliraju sa najboljim rezultatima relevantnih studija. Primena predložene metode SLN biopsije je bezbedna i lako izvodljiva. Ona omogućava detekciju dodatnih LNM u lateralnim regijama vrata i jednovremenu terapijsku disekciju zahvaćenih regija. Primenom ove metode moguće je izbeći nepotrebne profilaktičke modifikovane radikalne disekcije vrata kod pacijenata sa nezahvaćenim limfnim nodusima lateralne regije vrata.

Ključne reči: diferentovani tiroidni karcinom, stražarski limfni nodusi, metilen plavo, lateralne disekcije vrata

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS IN DECISION FOR SELECTIVE LATERAL NECK DISSECTION

Ivan Markovic[1,2], Nada Santrac[1], Marko Buta[1,2], Merima Goran[1], Igor Djurisic[1], Radan Dzodic[1,2]

[1] Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Introduction: The incidence of differentiated thyroid carcinoma (DTC) is increasing significantly during past three decades. At the time of diagnosis, incidence of occult lymph node metastases (LNM) ranges from 80 to 90%. During the last 20 years, LNMs were recognized as poor prognostic factor for both locoregional relapse (LRR) and cancer-specific survival. There is general agreement that neck dissections are indicated in cases of clinically apparent LNMs. The subject of the current controversy is the surgical treatment of occult LNMs that remain unrecognized on preoperative diagnostics (cN0). The extent of lymph node surgery ranges from "wait and see" – so called "Western school" – based on the role of ablative I^{131} therapy and frequency of peroperative complications (recurrent laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism), especially in less experienced teams; to prophylactic dissections of central and lateral neck compartments – so called "Japanese school" - due to the limited use of radioactive iodine therapy and significantly lower peroperative morbidity in primary dissections. Existing controversies regarding diagnosis and long-term prognostic impact of LNMs, as well as the extent of lymph node surgery, motivated some authors to apply concept of sentinel lymph node (SLN) biopsy in DTC, taking into account excellent results of SLNB concept in breast cancer and skin melanoma.

Aim: The aim of this study was to investigate if sentinel lymph node biopsy after intraoperative lymph node mapping with methylene blue dye is and accurate method for detection of LNMs in lateral neck compartments and if it might help in decision for selective lateral neck dissection in patients with DTC and clinically negative lymph nodes (cN0).

Material and methods: Study included 153 patients with papillary thyroid carcinoma and clinically negative lymph nodes (cN0), operated in the Surgical Oncology Clinic of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, from year 2004 to 2011. All patients underwent total thyroidectomy with prophylactic central neck dissection and SLN biopsy of lateral lymph nodes after methylene blue dye mapping. In case metastasis was confirmed in SLN on frozen section analysis, further selective lateral neck dissection was performed. Descriptive and analytical statistical method was used for data analysis.

Results: All patients in this study had papillary carcinomas, over 80% had tumors up to 2cm in diameter (pT1), and even 57% had microcarcinomas (pT1a). Neck LNMs were histologically proven in 40.9% of cN0

patients (pN1a - 36.3%, pN1b - 24%). The presence of LNMs in the central neck compartment was predictive of lateral LNMs in 80.5% of cases. Predictive factors for the LNMs in the neck were: male gender, age under 45 years, tumors larger than 1cm in diameter, capsular and vascular tumor invasion. This SLN biopsy method enabled detection of LNMs in 24% of SLNs in lateral regions, which has been predictive of LNMs in other lymph nodes of lateral compartments in over 50% of cases. Stained SLN detection rate was 91.81%, sensitivity of the method was 85.7%, specificity 96.7%, positive predictive value 88.3%, negative predictive value 95.9%, and the overall accuracy of the method was 94.3%. This result can be achieved in the second sample of patients with probability of 91.2% (ROC AUC, 95% CI, 84.2 to 98.3%).

Conclusion: Our surgical strategy enabled accurate lymphonodal staging in DTC, timely detection of LNMs and adequate neck dissections, as well as ablative I^{131} therapy in 41% of patients with papillary carcinoma and histologically proven metastases in clinically unaffected lymph nodes of the neck. Our results regarding SLN detection rates, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, overall accuracy and high probability of repeating results in the other patient sample, correlated with the best results of the relevant studies. The application of the proposed SLN biopsy method is feasible and safe. It allows detection of additional LNMs in lateral regions and one-time therapeutic dissection of affected regions. Using this method, one can avoid unnecessary prophylactic modified radical neck dissections in patients with unaffected lateral lymph nodes.

Key words: differentiated thyroid carcinoma, sentinel lymph nodes, methylene blue dye, lateral neck dissections

LEČENJE BOLESNIKA SA TIROIDNIM DIFERENCIRANIM RAKOM ZRAČENJEM I HEMIOTERAPIJOM – ISKUSTVA IZ LJUBLJANE

Nikola Bešić [1, 2]

[1] *Onkološki institut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*
[2] *Medicinski fakultet, Univerzitet u Ljubljani, 1000 Ljubljana, Slovenija*

Uvod: Veruje se da hemioterapija (HT) nije efikasna za diferencirani tiroidni karcinom (DTK). Naš cilj bio je da utvrdimo da li neoadjuvantna HT, pre hirurškog lečenja, ima uticaj na veličinu primarnog tumora kod bolesnika sa DTK. Drugi cilj bio je da se identifikuje stopa lokoregionalne kontrole bolesti nakon spoljašnje radioterapije (EBRT) vrata i medijastinuma kod bolesnika sa DTK i pT4 tumorom.

Materijal i metode: Ukupno 45 pacijenata imalo je neoadjuvantnu HT zbog lokalno uznapredovalog DTK (16 folikularnih, 16 papilarnih, 13 onkocitnih karcinoma) od 1988. do 2005. godine. Prosečni prečnik tumora bio je 9,5 cm. Regionalne metastaze su dijagnostikovane kod 16, a udaljene kod 19 pacijenata. Ukupno 30 pacijenata dobilo je HT sa vinblastinom, 7 sa vinblastinom i adriamicinom, a 8 pacijenata imalo je druge kombinacije HT. Sveukupno 63 pacijenta sa DTK (33 muškarca, 30 žena, prosečne starosti 60 godina) tretirana su EBRT vrata i medijastinuma u okviru kombinovanog tretmana pT4 tumora (35 pT4a, 28 pT4b) od 1973. do 2010. godine. Regionalne metastaze bile su dijagnostikovane kod 27, a udaljene kod 21 pacijenta.

Rezultati: Nakon HT, veličina tumora se smanjila za >50% u 20 (44%) pacijenata. HT bila je efikasna u 47% pacijenata sa folikularnim karcinomom, u 44% sa papilarnim i u 43% pacijenata sa onkocitnim karcinomom. Medijana dužine života pacijenata sa folikularnim karcinomom bila je 62 meseca, sa papilarnim 240 meseca, a sa onkocitnim 131 mesec. Lokoregionalna kontrola bolesti pet godina nakon EBRT vrata i medijastinuma bila je 67%, a posle deset godina 45%.

Zaključak: Neoadjuvantna HT, pre operacije tiroidee, može da bude efikasna kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim DTK. Većina pacijenata sa DTK i pT4 tumorima, koji su bili tretirani EBRT regiona vrata i medijastinuma u okviru kombinovanog tretmana, ima dugotrajnu lokoregionalnu kontrolu bolesti.

Ključne reči: diferentovani tiroidni karcinom, hemioterapija, spoljašnje zračenje, veličina tumora, relaps bolesti

TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER WITH IRRADIATION AND CHEMOTHERAPY - EXPERIENCES FROM LJUBLJANA

Nikola Besic [1, 2]

[1] *Oncology Institute Ljubljana, Zaloska 2, 1000 Ljubljana, Slovenia*
[2] *Medical School, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia*

Background: It is believed that chemotherapy (ChT) is ineffective in differentiated thyroid carcinoma (DTC). Our aim was to find out if neoadjuvant ChT, before thyroid surgery, had any effect on the size of primary tumors in patients with DTC. Another aim was to find out the rate of locoregional control of the disease after external beam radiotherapy (EBRT) of the neck and mediastinum in patients with DTC and pT4 tumor.

Methods: Altogether 45 patients had neoadjuvant ChT due to locally advanced DTC (16 follicular, 16 papillary, 13 Hürthle cell carcinomas) from year 1988 to 2005. The mean tumor diameter was 9.5 cm. Regional metastases were detected in 16 and distant in 19 patients. ChT consisted of vinblastine in 30 cases, vinblastine with adriamycin in 7 cases, and other schedules in 8 cases. Altogether 63 patients with DTC (33 males, 30 females, median age 60 years) had EBRT of the neck and mediastinum as a part of multimodal treatment of pT4 tumors (pT4a in 35, pT4b in 28 patients) from year 1973 to 2010. Regional metastases were diagnosed in 27 and distant in 21 patients.

Results: After neoadjuvant ChT, the tumor size decreased by >50% in 20 (44%) patients. ChT was effective in patients with follicular, papillary and Hürthle cell carcinoma in 47%, 44% and 43%, respectively. Median survival of patients with follicular, papillary and Hürthle cell carcinoma was 62, 240 and 131 months, respectively. Locoregional control of disease five and ten years after EBRT of the neck and mediastinum was present in 67% and 45%, respectively.

Conclusions: Neoadjuvant ChT, before thyroid surgery, may be effective in patients with locally advanced DTC. The majority of patients with DTC and pT4 tumors who were treated with EBRT of the neck and mediastinum region as part of multimodal treatment have long-lasting locoregional control of the disease.

Key words: differentiated thyroid carcinoma, chemotherapy, external radiotherapy, tumor size, disease relapse

TERAPIJA RADIOAKTIVNIM JODOM (^{131}J) PACIJENATA SA DOBRO DIFERENTOVANIM KARCINOMIMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Ljiljana C. Mijatović-Teodorović[1]

[1]*Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija*

U postoperativnom lečenju dobro diferentovanih karcinoma štitaste žlezde (WDTC), terapija radioaktivnim jodom (131I) zauzima značajno mesto, zahvaljujući činjenici da i ćelije tumora imaju očuvanu sposobnost preuzimanja joda (uključujući i radioaktivni jod 131I) preko natrijum-jodnog simportera.

Cilj predavanja je da se ukaže na indikacije u kojima terapija radiojodom ima najviše uspeha, kao i na one u kojima je manje uspešna. Iako tireoglobulin postaje validan tumorski marker tek posle ablacije preostalog tkiva štitaste žlezde radiojodom, ima pacijenata kod kojih ne postoji potreba za primenom terapijske doze radiojoda.

Posebano će biti naglašeni najnoviji stavovi izneti kroz vodiče američke (SNM) i evropske asocijacije za nuklearnu medicinu (EANM), kao i Američke asocijacije za tireoidnu žlezdu (ATA) o faktorima koji utiču na procenu rizika, kao i nedoumice sa kojima se multidisciplinarni tim koji se bavi terapijom, sreće. Jedna od najčešćih je da li postoperativno treba rutinski raditi scintigrafiju celog tela radiojodom. Zbog potencijalnog stunning fenomena, treba uraditi postterapijski WBS kod pacijenata koji će primiti ablativnu/ terapi-

jsku dozu. Drugo važno pitanje je šta raditi sa pacijentima koji u postterapijskim kontrolama imaju visoke vrednosti tireoglobulina u uslovima TSH stimulacije, a na kontrolnoj scintigrafiji celog tela 131I (WBS) se jodavidno tkivo ne prikazuje. Kod njih je indikovano uraditi okterosken i ukoliko tumorske ćelije kod tih pacijenata na membranama eksprimiraju somatostatinske receptore, tumorsko tkivo u rest/recidivu ili metastazama će se vizualizovati. Pozitivan nalaz oktreoskena otvara mogućnost za primenu PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) 99Y-DOTATOC ili 177Lu-DOTATATE. Naša iskustva su pokazala značajno sniženje vrednosti tireoglobulina kod ovih pacijenata.

Ključne reči: diferentovani karcinomi štitaste žlezde, radioaktivni jod, terapija

RADIOACTIVE IODINE (^{131}J) THERAPY IN PATIENTS WITH WELL-DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Ljiljana C. Mijatovic-Teodorovic[1]

[1]*Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Patserova 14, Belgrade, Serbia*

Therapy by radioactive iodine (^{131}I) has an important role in a postoperative treatment of well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC), due to the fact that the tumor cells still have the ability to take iodine (including radioactive iodine ^{131}I) by Na^+/I^- symporter.

The aim of the lecture is to draw attention to indications in which radioiodine therapy is the most successful, as well as to indications where it is less successful. Although thyroglobulin, as a tumor marker becomes valid only after the ablation of residual thyroid tissue by radioiodine, there are patients who do not need the application of radioactive iodine therapy.

The attention will be paid to the most recent recommendations of the Society of Nuclear Medicine (SNM), the European Association of Nuclear Medicine (EANM), and the American Thyroid Association related to the risk assessment factors. The dilemmas of the multidisciplinary team will be also considered. The following is one of the most common dilemmas: is it necessary to perform postoperative whole-body radioiodine scintigraphy? In patients that will be treated by the ^{131}I, it would be better to perform WBS after the therapy, due to the potential stunning phenomenon.

Another important issue is related to the patients who have high thyroglobulin levels in terms of TSH stimulation, and no ^{131}I uptake during the whole body scintigraphy (WBS). The octreo scan should be performed in this case. Positive octreo-scan opens the possibility for patients to be treated by the PRRT (peptide receptor radiotherapy) by ^{99}Y-DOTATOC or ^{177}Lu-DOTATATE. Our experiences have shown a significant reduction of thyroglobulin levels in these patients.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine (^{131}I), therapy

CITOKINSKI PROFIL KOD PACIJENATA SA DIFERENTOVANIM KARCINOMOM ŠTITASTE ŽLEZDE

Snežana Živančević-Simonović[1]

[1]*Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija*

Uvod. Citokini imaju ključnu ulogu u regulaciji funkcije ćelija imunskog sistema. Pored toga, mogu biti uključeni u patogenezu malignih bolesti. Cilj ovog rada je da se ispita citokinski profil kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde (engl. differentiated thyroid cancer, DTC) pre i 7 dana nakon terapije radioaktivnim jodom 131 (131-I).

Metode. Koncentracija citokina je određivana u uzorcima seruma i u supernatantima ćelija periferne krvi koje su stimulisane fitohemaglutininom (PHA) u *in vitro* uslovima. Za merenje koncentracije citokina korišćen je komercijalni kit (Human Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 13plex, FlowCytomix Multiplex (ebioscience Cat. No. BMS817FF) prilagođen za upotebu na floucitometru FC500 Beckman Coulter prema uputstvu proizvođača. Rezultati su analizirani uz pomoć softverskog paketa FlowCytomix™ Pro 3.0.

Rezultati. Serumska koncentracija nekoliko proinflamatornih, antiinflamatornih i T-helper 2 (Th2) citokina veća je kod pacijenata sa dokazanim metastazama i/ili povećanim koncentracijama tireoglobulina (Tg). Fitohemaglutininom-stimulisane ćelije periferne krvi pacijenata sa DTC u *in vitro* uslovima produkuju veće koncentracije T-helper 2 / T-helper 9 (Th2/Th9) citokina nego kontrolni ispitanici. Terapija radioaktivnim jodom 131-I vodi smanjenju sekrecije Th2 citokina.

Zaključak. Naši rezultati ukazuju na to da serumska koncentracija nekih proinflamatornih, antiinflamatornih i Th2 citokina ukazuje na stadijum bolesti. Terapija radioaktivnim jodom 131 vodi smanjenju sekrecije Th2 citokina.

Ključne reči: citokini, diferentovani karcinom štitaste žlezde, terapija radioaktivnim jodom

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Snezana Zivancevic-Simonovic[1]

[1]*Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia*

Introduction. Cytokines play a key role in the regulation of cells of the immune system and also have been implicated in the pathogenesis of malignant diseases. The aim of this study was to evaluate cytokine profiles in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) before and 7 days after radioactive iodine (131-I) therapy.

Methods. Cytokine levels were determined in serum samples and supernatants obtained from phytohemagglutinin (PHA)-stimulated whole blood cultures using a commercial flowcytometric kit (Human Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 13plex, FlowCytomix Multiplex (ebioscience Cat. No. BMS817FF) on a FC500 Beckman Coulter Flow Cytometer according to the manufacturer's instructions. Collected data were analyzed using FlowCytomix™ Pro 3.0 Software.

Results. The serum levels of several pro-inflammatory, anti-inflammatory and T-helper 2 (Th2) cytokines were higher in patients with proven metastasis and/or increased thyroglobulin (Tg) concentrations. PHA-stimulated peripheral blood cells of DTC patients *in vitro* produce significantly higher concentrations of T-helper 2 / T-helper 9 (Th2/Th9) cytokines than control subjects. The 131-I therapy led to reduced secretion of Th2 cytokines.

Conclusion. Our results indicate that serum levels of some pro-inflammatory, anti-inflammatory and Th2 cytokines reflect the stage of the disease. The radioactive 131-I therapy leads to reduced secretion of Th2 cytokines.

Key words: cytokines, differentiated thyroid cancer, radioactive iodine therapy

SPECIFICITY OF DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT OF LINGUAL GOITER PATIENTS

Romanchishen A.F., Klimshin S. B., Vabalayte K.V., Karpatsky I.V.

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

Introduction. Lingual goiters emerge in 1 patients of 100000 population and in 1 of 3000 thyroid diseases patient. Dystopia of thyroid gland is the result of embryogenesis disorders. Till now were described in the world literature about approximately 800 lingual thyroid gland. Indications for surgical treatment of lingual goiter patients included: aggressive it groves with dyspnea and dysphagia, suspicions of malignancy, thyrotoxic lingual goiter, relapse or profuse bleeding. First successful lingual goiter removal was presented by Doctor J.B. Zeldovich on Russian surgical society by Pirogov presetting in December 1896. Lingual goiter would be removal successfully through neck, transoral or combined approaches.

Material and methods. We observed 6 lingual goiters (0.03%) of 23067 thyroid surgeries or 1 to 3844 thyroid patients. 3 patients with lingual goiter (0.013%) out of 23067 thyroid cases were operated on, others – under our observation. All of operated patients were women 39, 42, 48 years old. Reasons for surgical treatment (in 1997, 2002, 2009) were breathing and swallowing disorders, changes in the quality of voice. Step-by-step swallowing was accomplished with increasing difficulty.

Results. Lingual goiters were found by palpation, laryngoscopical examination, CT, radioisotope scanning. In all cases we find full thyroid gland dystopia. In 2 women goiters were located in tongue and in a front of hyoid bones and in 1 - it was located intralingualy only. Every part of dystopic thyroid gland tissue had an adenomas. Tumors were removed through submandibular approaches. Covered tumor tongues mucosa was resected in every patient. In 1 case the hyoid bone was resected also. In one of observations temporary (3 days) tracheostomy was done because of oral tissue edema and breathing disorder happened. In all cases there was full recovery. Patients received hormonal replacement therapy.

Conclusion. Waiting attitude to lingual goiter patients can be dangerous because a suffocation might occur. Lingual goiter would be successfully removal through neck submandibular approach with lingual root resection.

Key words: lingual goiter, diagnosis, surgery

GENSKA ISPITIVANJA U DIJAGNOSTICI MALIGNIH BOLESTI / GENETIC TESTING IN DIAGNOSIS OF MALIGNANT DISEASES

FARMAKOGENOMSKI TESTOVI U SOLIDNIM TUMORIMA

Ivana Boljević[1]

[1]*Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd*

Cilj farmakogenomike jeste da obezbedi najbolje moguće terapijske opcije na osnovu jedinstvenog genetičkog profila pacijenta, rasvetljavanjem mehanizama koji se nalaze u osnovi efikasnosti, toksičnosti i rezistenciji na lek. Pored naslednih varijacija u genomu, visok stepen genetičke heterogenosti solidnih tumora takođe ima uticaj prilikom odgovora na antikancerske agense i omogućava izbor efikasne terapije.

Značajan napredak u terapijskom pristupu kancera učinjen je uvođenjem ciljanih terapija, koje uključuju monoklonska antitela i male molekulske inhibitore. Ovi antikancerski agensi promenili su lečenje kancera smanjenjem neželjenih efekata i troškova tretmana, a istovremenim povećanjem terapijskog efekta. Kao

deo centralizovanog farmakogenomskog servisa na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, pacijenti oboleli od metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC) rutinski se testiraju na prisustvo *KRAS* mutacija; pacijenti oboleli od uznapredovalog nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC) na prisustvo *EGFR* mutacija; kao i pacijenti oboleli od uznapredovalog melanoma na prisustvo *BRAF* mutacija. Cilj ovog personalizovanog pristupa jeste adekvatan odabir pacijenata koji će pozitivno odgovoriti na protein kinazne inhibitore (uznapredovali NSCLC i melanom) ili anti-EGFR antitela (mCRC).

Ove godine, uveli smo minimalno invazivni pristup za detekciju *EGFR* mutacija kod NSCLC pacijenta, koristeći cirkulišuću tumorsku DNK (ctDNA), i to u onim slučajevima kada je bioptirani uzorak lošeg kvaliteta ili je nedostupan za genotipizaciju. Takođe, planiramo da obezbedimo proširenu *RAS* analizu (uključujući *NRAS* i *KRAS*) za pacijente obolele od kolorektalnog karcinoma koja će bolje definisati populaciju pacijenata koja neće imati koristi od anti-EGFR terapije.

Ključne reči: farmakogenomika, ciljana terapija, solidni tumori

PHARMACOGENOMICS TESTS IN SOLID TUMORS

Ivana Boljevic[1]

[1]*Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade*

The goal of pharmacogenomics is to provide the best possible therapeutic options based on patient's unique genetic profile by elucidating the mechanisms that underline drug efficacy, toxicity, and resistance. Beside inherited genome variations, the high level of genetic heterogeneity in solid tumors also affects the response to anticancer agents and allows the selection of effective therapy.

Significant advances in cancer treatment were made with the introduction of targeted therapies, which include monoclonal antibodies and small molecule inhibitors. These anticancer agents have changed the treatment of cancer by reducing side effects and the cost of treatment, while maximizing therapeutic benefit. As a part of centralized pharmacogenomics service at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia, metastatic colorectal (mCRC) patients are routinely tested for the presence of *KRAS* mutations; advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients for the presence of *EGFR* mutations; and advanced melanoma patients for the presence of *BRAF* mutations. The goal of this personalized approach is to select patients that are most likely to respond to protein kinase inhibitors (advanced NSCLC and melanoma patients) or anti-EGFR antibodies (mCRC patients).

This year, we have introduced a minimally invasive approach for detection of *EGFR* mutations in NSCLC, using circulating tumor DNA (ctDNA), in cases where biopsy specimen is of low quality or unavailable for genotyping. Also, we are planning to provide extended *RAS* analysis (including *NRAS* and *KRAS*) for mCRC patients which will better define the patient population unlikely to benefit from anti-EGFR therapy.

Key words: pharmacogenomics, targeted therapy, solid tumors

NOVA GENERACIJA SEKVENCIRANJA- UPOTREBA U KLINIČKOJ ONKOLOGIJI

Ana Krivokuća

Odeljenje za eksperimentalnu onkologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, 11000 Beograd, Srbija

Nova generacija sekvenciranja (NGS) svakako predstavlja jedno od najznačajnijih tehnoloških dostignuća u biološkim naukama u poslednjih nekoliko decenija. U poređenju sa tradicionalnim metodama, NGS nudi prednosti u pogledu preciznosti, senzitivnosti i bzine, do te mere da danas čak nekoliko celih genoma može biti istovremeno sekvencirano za manje od dve nedelje na jednom aparatu. Metode ciljanog sekvenciranja pojedinačnih gena omogućavaju još veći protok uzoraka sa povoljnijim troškovima sekvenciranja.

Molekularno profilisanje tumora koristeći NGS metodu obično se fokusira na istovremenu analizu prethodno odabranog seta gena (genski paneli) koji su povezani sa određenim tipom kancera. Identifikacija štetnih mutacija u tumoru pacijenta omogućava primenu ciljane terapije onima koji će od nje imati najviše koristi. Koristeći NGS možemo ispitivati prisustvo germinativnih mutacija u genima koji povećavaju rizik za nastanak određenog tipa karcinoma. Na taj način moguće je uraditi procenu individualnog rizika za nastanak karcinoma. NGS paneli za ispitivanje nasledne predispozicije za karcinom dojke i jajnika i identifikaciju genskih mutacija koje predisponiraju za nastanak bolesti, sve se više koriste u kliničkoj praksi. Cirklulišuće tumorske DNK (ctDNA) kao neinvazivni biomarkeri nude potencijalnu alternativu invazivnim tkivnim biopsijama. U budućnosti, ctDNK bi mogle poslužiti kao neinvazivan pristup za otkrivanje raka, praćenje toka bolesti u realnom vremenu, efikasnosti terapijskog odgovora, kao i potencijalne progresije bolesti. NGS nudi senzitivnost i specifičnost neophodnu za detekciju niskih koncentracija ctDNK u krvotoku.

Primena NGS-a u kliničkoj onkologiji omogućiće detaljnu analizu genoma raka. Zajedno sa moćnim bioinformatičkim alatima, NGS obećava revoluciju u istraživanju, dijagnostici i lečenju ove bolesti.

Ključne reči: nova generacija sekvenciranja, mutacije, biomarkeri

NEXT GENERATION SEQUENCING IN CLINICAL ONCOLOGY

Ana Krivokuca

Department for Experimental Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, 11000 Belgrade, Serbia

Next generation sequencing (NGS) is arguably one of the most significant technological advances in the biological sciences of the last decades. Compared to traditional methods, NGS offers advantages in accuracy, sensitivity, and speed to the point where several whole genomes can be sequenced simultaneously in under two weeks. Targeted DNA enrichment methods allows even higher throughput at a reduced cost per sample.

Tumor molecular profiling using NGS usually focuses on a simultaneous assessment of preselected subset of potentially causative genes (panels) that have known involvement in cancer. Identification of deleterious mutations in a patient's tumor allows application of targeted therapy to those who are likely to benefit. Using NGS, patients can be screened for germline mutations in genes that increase their susceptibility to certain cancers. This allows assessment of patient's personal risk level for developing cancer. Germline NGS panels for breast and gynecologic malignancies, identifying certain genetic mutations that predispose patients or their relatives to cancer development are increasingly used in clinical practice. Circulating tumor DNA (ctDNA) can act as noninvasive biomarkers, offering a potential alternative to invasive tissue biopsies. In the future, ctDNA could potentially serve as a noninvasive approach for cancer detection, real-time monitoring of therapeutic response and remission or progression of disease. NGS offers the sensitivity and specificity needed to detect low levels of ctDNA in the bloodstream.

The wide application of NGS provides a high-resolution and global view of the cancer genome. Coupled with powerful bioinformatics tools, NGS promises to revolutionize cancer research, diagnosis and therapy.

Key words: next generation sequencing, mutations, biomarkers

IN EXTENSO

Nova generacija sekvenciranja (eng. *Next Generation Sequencing*- NGS) je svakako jedan od najznačajnijih tehnoloških dostignuća u biološkim naukama u poslednjih nekoliko decenija. U poređenju sa tradicionalnim metodama, NGS nudi brojne prednosti u pogledu preciznosti, osetljivosti i brzine. Danas se nekoliko celih genoma može sekvencirati istovremeno za manje od 15 dana uz pomoć NGS-a. Ciljano sekvenciranje pojedinačnih regiona genoma (geni, egzoni) omogućava još veći protok uzoraka. Tehnološki napredak vodio je i smanjenu troškova sekvenciranja što je ubrzalo uvođenje ove metode u kliničku praksu. Iako nude brojne prednosti, postoje i značajna ograničenja NGS platformi. Kao rezultat sekvenciranja nove generacije dobijaju se ogromne količine podataka ali je shodno tome i učestalost grešaka veća (~0.1% -15%). Takođe,

dužine očitanih sekvenci su uglavnom kraće od onih dobijenih tradicionalnom metodom Sangerovog sekvenciranja što sve zahteva dodatnu opreznost i pažljivu proveru dobijenih rezultata, naročito u procesu otkrivanja novih varijanti i u slučajevima kada se sekvenciranje vrši u kliničke svrhe (Goodwin et al. 2016).

Molekularno-genetički profili tumora

Pored sekvenciranja celog genoma (eng. *Whole Genome Sequencing*- WGS), sekvenciranje svih kodirajućih regiona genoma (eng. *Whole Exome Sequencing*- WES) i ciljano sekvenciranje pojedinačnih gena postaju jedan od najčešće korišćenih NGS aplikacija. Jedna od najvažnijih trenutnih primena NGS-a u kliničkoj onkologiji je genetičko profilisanje tumora u cilju stvaranja detaljnog kataloga svih gena i promena u njima odgovornih za nastanak i progresiju bolesti. Brojne studije ispitivanja genetičkih profila tumora upotrebom NGS-a napravile su značajan pomak u molekularno patološkoj klasifikaciji humanih kancera. Jedna od takvih studija ispitivala je povezanost broja mutiranih gena sa kliničko-patološkim karakteristikama karcinoma dojke (Budczies et al. 2015) i pokazala da je broj mutiranih gena u ovom malignitetu značajno povezan sa većim gradusom tumora (23 mutirana gena u G1, 27 u G2 i 43 u G3 tumorima). Pored toga, stope mutacija su bile češće kod HR-/HER2- i HR-/HER2+ u poređenju sa HR+/HER2- karcinomom dojke. Ova studija je takođe pokazala niže ukupno preživljavanje kod pacijenata sa većim brojem mutiranih gena (*TP53, NCOR1, NF1, PTPRD* and *RB1)* (OR = 4.6, 95% CI: 1.0 - 20.0, p = 0.044).

Genomska analiza karcinoma endometrijuma dala je novi uvid u postojeću dijagnostičku klasifikaciju ove bolesti i odabiru novih terapija (Network et al. 2013). Identifikovane su četiri nove grupe karcinoma endometrijuma zasnovane na njihovim genetičkim profilima: *POLE* ultramutirana (novi podtip u ~10% enometrioidnih tumora), hipermutirana/mikrosatelit nestabilna, sa malim brojem kopija/mikrosatelit stabilna i ona sa visokim brojem kopija/slična seroznom tipu. Pokazano je i da karcinom endometrijuma ima češće mutacije u PI(3)K/AKT putu od bilo kog durgog tipa tumora čiji podaci postoje u Genomskom atlasu kacera (eng. *The Cancer Genome Atlas*-TCGA). Pokazalo se i da enometrioidni karcinom endometrijuma ima slične molekularne promene kao i kolorektalni karcinom kao na primer visoke stope *MSI* i *POLE* mutacija. Serozni karcinomi endometrijuma imaju slične karakteristike kao i bazalnom podtipu sličan karcinom dojke (eng. *basal-like*), kao što je visoka učestalost *TP53* mutacija. Činjenica da serozni karcinomi endometrijuma ispoljavaju amplifikaciju *ERBB2* u 27% i *PIK3CA* mutacije u 42% tumora, ukazuje na potencijalni odabir ovih biomarkera kao novih terapijskih ciljeva. Definisane molekularne razlike i nova genomska subklasifikacija karcinoma endometrijuma ukazuje na neophodnost kreiranja novih terapeutskih obrazaca koji bi poboljšali ishod ove bolesti.

Sekvenciranje celog genoma adenokarcinoma pluća takođe je doprinelo boljem razumevanju i otkrivanju novih gena kao kandidata za biološku karakterizaciju i terapijski pristup ovoj bolesti. U jednoj od najvećih studija sekvenciranja adenokarcinoma pluća, pored potvrde veće stope mutacija u karcinomu pluća kod već poznatih gena koji doprinose ovoj bolesti, otkrivene su i česte somatske mutacije u genima *U2AF1*, *RBM10* i *ARID1* (Imielinski et al. 2012). Takođe, sekvenciranje je pokazalo i česte strukturne rearanžmane uključujući *in-frame* egzonske promene u *EGFR* i *SIK2* kinazama. Novi geni otkriveni kao značajni u adenokarcinomu pluća ukazuju na neophodnost daljih ispitivanja da bi se utvrdio njihov biološki, prognostički i terapijski značaj što će potencijalno voditi njihovoj kliničkoj upotrebi i poboljšanju ishoda kod pacijenata obolelih od ove bolesti.

Procena rizika za nasledni kancer

Genetičko testiranje za prisustvo mutacija u *BRCA1* i *BRCA2* genima je već skoro dve decenije važan deo kliničke dijagnostike. Rizik za nastanak karcinoma dojke do 70. godine starosti za nosioce *BRCA1* mutacija ide čak do 87%, a za karcinom jajnika do 68%. Rizik za nastanak karcinoma dojke kod nosioca *BRCA2* mutacija iznosi 40-84% a za karcinom jajnika 11-27%. Danas je poznato više od 3500 genetičkih varijanti u *BRCA1/2* genima. Iako su klinički značajne, germinativne mutacije u ovim genima pronađene su samo kod 20-40% porodica sa izraženom porodičnom istorijom karcinoma dojke i/ili jajnika, dok 60% nasledne predispozicije i dalje nije razjašnjeno. U potrazi za dodatnim uzrocima genetičke heritabilnosti, u prethodnih nekoliko godina su pronađeni drugi geni koji doprinose visokom, srednjem i niskom riziku za nasledni karcinom dojke i/ili jajnika pa su shodno tome svrstani u tri grupe. Među najvažnijim genima koji nose visoki i srednji rizik za oboljevanje pored *BRCA1 i BRCA2* navode se i *CDH1, NBN, NF1, TP53, PTEN, STK11, ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD50, RAD51C i RAD51D* geni (Schroeder et al. 2015). Mutacije u nekim od visoko penetrabilnih gena (oni koji nose visoki rizik) povezane su sa retkim kancerskim sindromima koji karcinom dojke uključuju u fenotip bolesti. Osim *Li-Fraumeni* sindroma sa mutacijama u *TP53*, postoje i *Cowden*-ov

sindrom (*PTEN*), *Peutz-Jeghers*-ov sindrom (*LKB1/STK11*), *Linch*-ov sindrom (*MSH2,MLH1*), *Bloom*-ov sindrom (*BLM*) i *Ataxia-Telangiectasia* (*ATM*). Pored toga, nasledni lobularni karcinom dojke je povezan sa germinativnim mutacijama u *CDH1*, genu koji kodira za E-kadherin. Napredak genomskih tehnologija doveo je do mogućnosti istovremenog testiranja svih ovih gena na NGS platformama kao i formiranju genskih panela prilagođenih kako tipu bolesti tako i svakom pacijentu lično.

Do skoro je cena genetičkog testiranja ograničavala kliničko testiranje samo na one pacijente koji su ispunjavali strogo propisane dijagnostičke kriterijume za određen tip bolesti i to samo za pojedinačne gene. Napredak tehnologije vodio je nižoj ceni testiranja što je dalje omogućilo uključivanje genskih panela u rutinsku kliničku dijagnostiku. Većina komercijalno dostupnih genskih panela obuhvata 25-30 gena asociranih sa kancerom mada ovaj broj može da ide i preko 100 gena za jedan panel. Iako postoje brojne prednosti multigenskog testiranja, ovaj pristup uvodi i nove izazove u procesu izdavanja i tumačenja rezultata testiranja. Umesto genetičkog savetovanja i analize rezultata za dva gena (*BRCA1/2*) čiju učestalost, penetrabilnost, klinički značaj kao i preporuke dobro poznajemo, danas govorimo o rezultatima vezanim za više gena čije su sve ove karakteristike nedovoljno poznate (Kurian et al. 2014). Još uvek ne znamo da li su varijante u genima čiji je klinički značaj nepoznat štetne ili benigne, a postoji i neizvesnost oko stepena i doprinosa (u smislu lokacije tumora i histoloških podvrsta) štetnih mutacija u takvim genima. S obzirom na sve veći obim, složenost, ali i sve veću upotrebu NGS panela u proceni rizika za nastanak naslednih kancera kao i na značaj pozitivnog rezultata ne samo za pacijenta nego i za članove porodice, preporuke su se da se testiranje kao i interpretacija rezultata obavlja od strane eksperata iz oblasti genetike kancera (Kurian et al. 2014).

Tečne biopsije

Personalizovane terapije u lečenju malignih bolesti oslanjaju se na identifikaciju ispravnog biomarkera kao terpijskog cilja. Ovakvi terapijski ciljevi se trenutno najčešće pronalaze uz pomoć tkivnih biopsija (uglavnom primarnog tumora) i to u jednom vremenskom trenutku, najčešće pre terapije. Ovakve biopsije su često bolne, vremenski zahtevne i skupe. Takođe, zbog kompleksnosti tumorske heterogenosti u okviru samog tumora kao i između primarnog tumora i metastaza, tkivna biopsija najčešće ne oslikava pravi molekularni profil. Tečne biopsije, koje se odnose na izolovanje cirkularnih tumorskih DNK molekula iz krvi pacijenta (eng. *cell-free DNA*- cfDNA) mogu da prikažu kompletniju sliku bolesti. Mogućnost uzimanja serija uzoraka krvi u cilju praćenja genetičkih promena tumora kroz vreme može dati uvid u tok bolesti i efikasnost primenjene terapije (Spurgin et al. 2015). Usled niske koncentracije i fragmentacije cfDNA u cirkulaciji još uvek nije razvijena najoptimalnija metoda za njihovu izolaciju. Upotreba NGS-a kao visoko senzitivne metode za njihovu detekciju, omogućiće otkrivanje mutacija čija je alelska frakcija u krvi prisutna sa samo 0.14%.

NGS na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, prva iskustva

Krajem marta 2016. godine, uspešno smo pokrenuli prvu NGS analizu na Illumina MiSeq platformi u Laboratoriji za molekularnu genetiku na Eksperimentalnom odeljenju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. U vremenskom periodu od 6 meseci (april 2016- septembar 2016) uspešno smo uradili detekciju germinativnih mutacija u *BRCA1/2* genima kod 25 pacijentkinja sa karcinomom jajnika i kod 17 pacijentkinja sa karcinomom dojke. Među 42 analizirane pacijentkinje detektovali smo 10 štetnih *BRCA1* mutacija i jednu štetnu mutaciju u *BRCA2* genu (ukupna učestalost *BRCA1/2* mutacija je 26.2%). Dodatno testiranje njihovih srodnika je u toku. Među detektovanim mutacijama identifikovali smo jednu štetnu u *BRCA1* genu (c.4356delA) kod pacijentkinje sa karcinomom jajnika, koja nije prethodno prijavljena u literaturi i u bazama podataka. Bez obzira na činjenicu da još uvek nemamo licencirane softvere za analizu rezultata kao ni bioinformatičku podršku, uspeli smo da uspostavimo protokole za bioinformatičku analizu podataka i obradu rezultata u našoj laboratoriji. U budućnosti planiramo da uvedemo NGS poligeno testiranje za nasledni karcinom dojke/jajnika, ali nakon pažljivog odabira genskog panela značajnog za našu populaciju. Takođe, planiramo da uvedemo testiranje za nasledni nepolipozni karcinom debelog creva (*Lynch syndrome*) gde je karcinom endometrijuma prisutan u značajnoj meri.

Pored NGS testiranja geminativnih mutacija u *BRCA1/2* genima, počeli smo i sa implementacijom procedura i protokola za detekciju somatskih *BRCA1/2* mutacija u karcinomu jajnika. Cilj ovog testiranja je identifikacija pacijenata sa štetnim mutacijama u *BRCA1/2* genima koji bi bili kandidati za ciljanu terapiju PARP inhibitorima (eng. *poly (ADP-ribose) polymerase*). Kao polazni material za ovu analizu koriste se parafinski tumorski blokovi (FFPE) u kojima je DNK podložna degradaciji. Imajući pri tom u vidu da je pored kvaliteta i količina DNK koja se izoluje iz parafinskig blokova često vrlo niska, procedura izolacije a i dalje pripreme DNK materijala za NGS zahteva detaljnu i dugotrajnu laboratorijsku optimizaciju.

FARMAKOGENOMIKA U HEMATOONKOLOGIJI

Bojana Cikota-Aleksić, Zvonko Magić

Institut za medicinska istraživanja, Vojnomedicinska Akademija, Beograd, Srbija

Različit odgovor na lekove kod pojedinih bolesnika (izostanak odgovora i/ili neželjene reakcije na lek) najčešće su rezultat genetičkih varijacija. Razumevanje povezanosti pojedinih genotipova i odgovora na lek može obezbediti sigurniju i efikasniju terapiju putem izbora i doziranja lekova za svakog pacijenta ponaosob. Američka FDA preporučuje farmakogenetička testiranja i/ili ih jasno navodi u uputstvima za korišćenje više od 120 lekova (najčešće onih za lečenje malignih bolesti) čiji se efekti vezuju za više od 50 gena. Teška/životno ugrožavajuća toksičnosti hemioterapeutika podrazumeva nužnost da se identifikuju pacijenti koji imaju rizik za toksične efekte lekova. Osim toga, pojedine bolesti imaju definisane molekularne markere (mutacije ili translokacije gena) koje utiču na efikasnost terapije.

Ovo predavanje će razmatrati preporuke FDA za farmakogenetička testiranja bolesnika sa različitim hematološkim malignitetima. Dobro poznati primeri uključuju TPMT testiranje kod bolesnika s limfomima/leukemijama koji će biti lečeni 6-merkaptopurinom (kako bi se izbegla neželjena dejstva leka poput mijelosupresije) i UGT1A1 (rs8175347) testiranje kod bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom pozitivnim na Philadelphia hromozom (Ph + CML) koji će biti lečeni nilotinibom (kako bi se izbegla hiperbilirubinemija kod nosilaca UGT1A1*28). Primeri maligniteta sa definisanim molekularnim markerom koji utiče na efikasnost terapije obuhvataju lečenje Ph + CML imatinibom, busulfanom ili nilotinibom, kao i lečenje PML-RARA - pozitivne akutne promijelocitne leukemije arsenik trioksidom.

Podaci iz literature su ukazali na povezanost mnogih gena i odgovora na terapiju (npr FCGR/rituksimab, TNFα/lenalidomid). Međutim, povezanost genetičkih varijanti i kliničkog ishoda najčešće nije jednostavna/jednostrana. Bolje razumevanje ovog odnosa će obezbediti da bolesnici (u zavisnosti od genotipa) u dobiju još efikasniju i bezbedniju terapiju za svoju bolest.

Ključne reči: Hematološki maligniteti, molekularni marker, personalizovano lečenje

PHARMACOGENOMICS IN HEMATOLOGICAL ONCOLOGY

Bojana Cikota-Aleksic, Zvonko Magic

Institute of Medical Research, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

The variable response to medications among individuals in the form of lack of response and/or adverse reaction may be caused by genetic variations. Understanding these variations has the potential to make therapy safer and more effective by determining selection and dosing of drugs for an individual patient. US FDA has recommended pharmacogenetics consideration or package-insert labeling for more than 120 drugs (commonly indicated in the treatment of malignant diseases) with relationships to more than 50 genes. Severe/life-threatening toxicities of chemotherapeutics implied necessity to preidentify patients at risk for these effects. In addition, specific disease-defining mutations will affect efficacy of the drug(s).

The lecture will consider FDA recommendations for pharmacogenetics testing prior to therapy for different hematological malignancies. Well known examples include TPMT testing in patients with lymphoma/leukemia treated with 6-mercaptopurine (to avoid serious side effects such as myelosuppression) and UGT1A1 (rs8175347) testing in adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) treated with nilotinib (to avoid increase of bilirubin levels in UGT1A1*28 carriers). Examples of disease-defining mutations that affect efficacy of the drugs are treatment of Ph+ CML with imatinib, busulfan or nilotinib and also treatment of acute promyelocytic leukemia carring PML-RARA rearrangement with arsenic trioxide.

Data from literature indicated association between many genes and treatment response (example FCGR/rituximab; TNFα/lenalidomide). However, relating the many gene variations from genomic sequencing to clinical phenotypes may not be straightforward. Overcoming the obstacles holds promise for achieving the ultimate goal of effective and safe medication to targeted patients with appropriate genotypes.

Key words: hematological malignancies, molecular markers, personalized therapy

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA OBOLJENJA DOJKI / ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF BREAST DISEASE

ULTRASONOGRAFIJA BENIGNIH PROMENA NA DOJKAMA

Snežana Plešinac[1,2]

[1] *Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*
[2] *Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije*

Mastitis je zapaljenje dojki. Ultrasonografski izgled ove promene je hiperehogeno ili anehogeno polje, nejasno ograničeno sa radijalnom penetracijom prema okolini. Koža je zadebljana, iperehogena, debljine preko 4mm. Posteriorno pojačanje ne mora uvek biti prisutno. (Plešinac V.) U slucaju uznapredovalog procesa i formiranja abscesa ultrazvučno se registruje ograničeno anehogeno ili hipoehogeno ognjište sa debelim, iregularnim, hiperehogenim zidom i mnogobrojnim pregradama u unutrašnjosti. Posteriorno pojačanje, takođe ne mora biti prisutno. Garg je sa uspehom drenirao abscese dojke pod kontrolom ultrazvuka i postigao izlečenje u 84% slučajeva. (Garg) Displazno stanje dojki patohistološki se karakteriše progresivnim i regresivnim promenama epitelnih i stromalnih elemenata. Posebnu pažnju treba posvetiti epitelnoj komponenti. Većina epitelnih proliferacija se manifestuje kao hiperplastične promene ekstralobularnih ili intralobularnih duktusa. Sonografska slika jako varira, od pojačane duktalne šare, duktektazija, cista, do nejasno ograničenih fokalnih lezija. Ultrazvučni kriterijumi se ne mogu koristiti za stepenovanje oboljenja. (Hackeloer, 1986). Fibroadenomi su najčešći tumori mladih žena i klinički odgovaraju solitarnim, okruglim, jasno ograničenim masama, 2-3cm u prečniku, čvrste konzistencije. Mogu biti multipli u 12,6% slučajeva i bilateralni u 4,2%. (Hackeloer, 1986) Sonografska slika odgovara hipoehogenim ovalnim jasno ograničenim masama, sa posterionim pojačanjem i homogenom unutrašnjom eho strukturom.

BENIGN BREAST TUMORS: ULTRASOUND DIAGNOSTICS

Snezana Plesinac[1,2]

[1] *Medical School, University of Belgrade*
[2] *Ginecology and Obstetrics Clinic, Clinical Center of Serbia*

Mastitis is an inflammation of the breast. The ultrasonographic appearance of these changes was hyperechoic or anechoic box with unclear limited radial penetration to the environment. The skin is thickened, hyperechoic thickness exceeding 4mm. Posterior reinforcement may not always be present. (Plešinac V.) In the case of advanced processes and abscess formation ultrasound register limited anechoic or hypoechoic fireplace with thick, irregular, echogenic wall and numerous compartments in the interior. Posterior reinforcement, also does not have to be present. Garg has successfully drain the abscesses of the breast under ultrasound control and struck a cure in 84% of cases. (Garg)

Displastic changes of breast histologically characterized by progressive and regressive changes in epithelial and stromal elements. Particular attention should be paid to the epithelial component. Most epithelial proliferation manifests itself as hyperplastic changes or extra-interlobular ductal.Sonographic picture varies greatly from increased ductal patterns, duktektazija, clean, limited to vague lesions. Ultrasound criteria can not be used for grading disease. (Hackeloer, 1986)Cysts that occur as a result of the obstruction of the ductus vary in size and are multiple. Sonographically detected as anechoic clearly delimited zone, with moderate posterior reinforcement. (Hackeloer, 1986) Fibroadenomas are the most common cancers in young women and clinically appropriate solitary, round, clearly limited the masses, 2-3cm in diameter, solid consistency. They can be multiple in 12.6% of cases and bilateral in 4.2%. (Hackeloer, 1986) sonographic image corresponds clearly limited hypoechogenic oval masses with posterionim repeater and homogeneous internal echo structure.

IN EXTENSO

Indikacije za ultrazvučni pregled dojke su sledeće (Goldner):

1. diferencijacija mamografskih promena povećane gustine
2. diferencijacija kružnih senki sa mamografije
3. pregled juvenilne i zračene dojke
4. otkrivanje karcinoma na postoperativnom ožiljku
5. pregled dubokih lezija koje se teško razaznaju na mamografiji
6. kod sumnje na karcinom: pregled pazušne jame, infraklavikularnih predela i pektoralne fascije
7. procena evolucije poznatih lezija dojke (fibrocistična displazija i zapaljenski procesi u toku terapije)
8. male dojke
9. muška dojka
10. FNA i punkciona biopsija pod kontrolom ultrazvuka

Mastitis je zapaljenje dojki. Ultrasonografski izgled ove promene je hiperehogeno ili anehogeno polje, nejasno ograničeno sa radijalnom penetracijom prema okolini. Koža je zadebljana, hiperehogena, debljine preko 4mm. Posteriorno pojačanje ne mora uvek biti prisutno. (Plešinac V.)

U slucaju uznapredovalog procesa i formiranja abscesa ultrazvučno se registruje ograničeno anehogeno ili hipoehogeno ognjište sa debelim, iregularnim, hiperehogenim zidom i mnogobrojnim pregradama u unutrašnjosti. Posteriorno pojačanje, takođe ne mora biti prisutno. Garg je sa uspehom drenirao abscese dojke pod kontrolom ultrazvuka i postigao izlečenje u 84% slučajeva. (Garg)

Galaktocela je retenciona cista koja nastaje zbog začepljenja mlečnog kanala tokom dojenja. Ehosonografski ima izgled ciste, ovalna, oštro ograničena, anehogena promena sa posteriornim pojačanjem. Kigulli je pod kontrolom ultrazvuka aspirirao galaktocele i postigao sanaciju procesa.(Kigulli-Malwade)

Displazno stanje dojki patohistološki se karakteriše progresivnim i regresivnim promenama epitelnih i stromalnih elemenata. Posebnu pažnju treba posvetiti epitelnoj komponenti. Većina epitelnih proliferacija se manifestuje kao hiperplastične promene ekstralobularnih ili intralobularnih duktusa. Sonografska slika jako varira, od pojačane duktalne šare, duktektazija, cista, do nejasno ograničenih fokalnih lezija. Ultrazvučni kriterijumi se ne mogu koristiti za stepenovanje oboljenja. (Hackeloer, 1986)

Ciste koje nastaju kao posledica obstrukcije duktusa variraju u veličini i multiple su. Sonografski se detektuju kao anehogene jasno ograničene zone, sa umerenim posteriornim pojačanjem. (Hackeloer, 1986)

Fibroadenomi su najčešći tumori mladih žena i klinički odgovaraju solitarnim, okruglim, jasno ograničenim masama, 2-3cm u prečniku, čvrste konzistencije. Mogu biti multipli u 12,6% slučajeva i bilateralni u 4,2%. (Hackeloer, 1986) Sonografska slika odgovara hipoehogenim ovalnim jasno ograničenim masama, sa posterionim pojačanjem i homogenom unutrašnjom eho strukturom.

Feldman i saradnici su 1967. godine, angiografski ispitivali karakteristike vaskularizacije pojedinih patoloških promena u dojkama dajući osnovne kriterijume neovaskularizacije. Doplerska ultrasonografska ispitivanja vaskularizacije lezija dojke počinju 1982. kada Brums, Minasian i Bamber demonstriraju razlike između benignih i malignih lezija dojke. (Plešinac V)

Kolor dopler ultrazvučni aparati su najsavremenije dostignuće u ovoj oblasti. Omogućavaju kolornu vizuelizaciju korišćenjem dopler efekata u proceni kvaliteta i kvantiteta vaskularizacije. Dopler signal je predstavljen bojama koje variraju u zavisnosti od brzine protoka i smera krvne struje (crveno- ka sondi, plava - od sonde). Intenzitet boje je proporcionalan vrednostima brzine protoka. Veće brzine daju svetlije nijanse crvene ili plave boje i obrnuto.

Normalna dojka je dobro vaskularizovana, ali su lumeni krvnih sudova kao i brzine protoka mali, pa je CD signal odsutan. CD signal moze biti: odsutan, oskudan, izražen i naglašen. Prema lokalizaciji opisuju se: peritumorski, intratumorski i difuzni CD signal.

"CORE NEEDLE" BIOPSIJA PROMENA U DOJKAMA POD KONTROLOM ULTRAZVUKA

Mirjan Nadrljanski [1, 2]

[1] *Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija*
[2] *Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija*

"Core needle" biopsija (CNB) promena u dojkama pod kontrolom ultrazvuka (UZ) je precizna metoda bioptiranja nepalpabilnih ultrasonografski detektabilnih lezija u dojkama, koja ima senzitivnost od 94 – 100%. Ova metoda ima brojne prednosti u komparaciji sa drugim imidžing modalitetima vođenja biopsije: nema primene jonizujućeg zračenja, metoda ima povoljan "risk-benefit" odnos za pacijenta i "cost-benefit" odnos za zdravstveni sistem, omogućava kontrolu kretanja i pozicioniranja igle u realnom vremenu, kao i mogućnost pristupa različitim, zahtevnim lokalizacijama lezije, pruža pogodnost u radu radiologa i prihvatljiv komfor za pacijentkinju. Indikacije za CNB, u najširem smislu podrazumevaju sve ultrasonografski detektabilne lezije BI-RADS kategorije 4 i 5, kao i lezije BI-RADS kategorije 3, u određenim kliničkim okolnostima. Najveće ograničenje za primenu ove metode, podrazumeva ultrasonografsku nedetektabilnost lezije. Komplikacije CNB su retke (< 1/1000 biopsija), a mogu da podrazumevaju pojavu krvarenja, bola, hematoma, znatno ređe pojavu infekcije. Adekvatna radiološko-patološka korelacija je neophodna za minimalizovanje lažno negativnih rezultata. Metoda je precizna, tačna, pouzdana, minimalno invazivna i bezbedna za primenu.

Ključne reči: biopsija, ultrazvuk, karcinom dojke

ULTRASOUND - GUIDED CORE - NEEDLE BREAST BIOPSY

Mirjan Nadrljanski [1, 2]

[1] *Institut of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia*
[2] *School of Medicine, University of Belgrade, Serbia*

Ultrasound - guided core – needle breast biopsy (US CNB) is an accurate method for non-palpable breast lesion biopsy, with the high sensitivity (94-100%). Compared to other image-guided biopsy techniques, US CNB had numerous advantages: no use of ionizing radiation, favorable "risk-benefit" and "cost-benefit" ratio, "real-time" needle position and movement control and accessibility to different lesion localizations, being a reliable method well supported. Indications for US CNB include all echographically detectable lesions, categorized as BI-RADS category 4 and 5 and the lesions categorized as BI-RADS 3 in specific clinical context. The major limitation is the lack of lesion detectability. The complications of CNB are rare (< 1/1000 biopsies) and include: bleeding, pain, hematoma formation, and less frequently the infections. Adequate radiological – pathological correlation is the prerequisite for the minimal number of false negatives. The method is considered as precise, accurate, minimally invasive and safe in daily routine practice.

Key words: biopsy, ultrasound, breast carcinoma

BIOPSIJA NEPALPABILNIH LEZIJA U DOJCI

Zorka Milovanović

Institut za Onkologiju i Radiologiju Srbije, Služba patohistologije i citologije, Beograd

U cilju patohistološke evaluacije nepalpabilnih lezija u dojci danas se koriste metode koje podrazumevaju izvodjenje perkutanih, minimalno invazivnih biopsija (MIB) - kao što je„ needle core“ biopsija (CB) koja se vrši pod kontrolom „image“ metoda .

MIB je uspešno zamenila „fine needle“ aspiracionu citologiju (FNA) u dijagnostici nepalpabilnih radioloških lezija, i to zbog svoje veće senzitivnosti i specifičnosti. MIB omogućava u najvećem procentu patohistološku dijagnozu benignih lezija, kao što omogućava i dijagnozu karcinoma sa svim njegovim neophodnim patohistološkim parametrima. Na taj način se redukuje potreba za invazivnom hirurškom metodom dijagnostike.

MIB ima i svoja ograničenja koja se odnose na teškoće u dijagnostici odredjenih patohistoloških entiteta, a ponekad se ogleda i u nedovoljnoj količini dobijenog uzorka. Mamografski detektovane nepalpabilne lezije mogu same po sebi da predstavljaju dijagnostički problem za patologa, a naročito ako je uzorak tehnički neadekvatan. Takodje, sama tehnika može da uzrokuje oštećenja tkiva što otežava patohistološku dijagnozu.

Savremeni pristup u dijagnostici tumora dojke podrazumeva primenu tzv. „tripl test-a“ tj. zajedničko učešće hirurga, radiologa i patologa. Ovakav multidisciplinarni pristup omogućava optimum u pravilnoj dijagnostici i terapiji.

Ključne riječi: karcinom dojke, iglena biopsija

BIOPSY OF NONPALPABLE LESIONS IN THE BREAST

Zorka Milovanovic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of patohistology and cytology, Belgrade

Pathohistological evaluation of nonpalpable lesions of the breast is performed by percutaneus, minimal invasive biopsy (MIB) – needle core biopsy (CB) method, under image controle.

MIB supersedes fine needle aspiration cytology (FNA) in diagnosing nonpalpable radiologic lesions due to its greater sensitivity and specificity. MIB facilitates patohistological diagnosis of benig lesions in majority of cases and, in the event of carcinoma, allows all relavent histological parameters. In that case we can reduce the need for open surgery.

MIB has a limitation in diagnosis of some pathological lesions and in providing of appropriate amount of tissues. Many mammographically detected nonpalpable lesionns present the pathologist with challenging diagnostic problems, specially if the specimen of tissue is inappropriate. Also, instruments for biopsy can cause artificial damages of tissue and cause problems with diagnosis.

Modern approach to breast diagnosis is the application of the „triple test“ – interaction of surgeon, radiologist and pathologist. This multidisciplinary approach allows optimum in diagnosis and therapy.

Key words: breast carcinoma, core biopsy

SAVREMENA RADIOTERAPIJA / MODERN RADIOTHERAPY

RAZLIKE U RADIOBIOLOŠKOM ODGOVORU IZMEĐU RADIO-ADAPTIVNOG I NERADIO-ADAPTIVNOG ZRAČENJA NA *IN VITRO* MODELU

Igor Djan, Dimitrov Jakimov , Vesna Kojić, Marko Erak, Gordana Bogdanović

Institut za Onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

Izlaganje ćelija niskim dozama jonizujuceg (JZ), koje su nakon određenog vremenskog intervala praćene uobičajenim radioterapijskim dozama naziva se radioadaptivno zračenje. U istraživanju su korištene dve humane ćelijske linije, linija humanog kolorektalnog karcinoma HT-29 i humanih fetalnih fibroblasta pluća MRC-5. Radioadaptivno zračenje sprovedeno je u dva režima, različitim pre-iradijacionim dozama(0,03; 0,05 i 0,07Gy) i istom kurativnom dozom (2Gy) tokom 4 dana. U režimu zračenja I pre-iradijacione doze su isporučene samo prvog dana, dok su u režimu zračenja II isporučene svaki dan pre kurativne doze. Ekspresija proteina u signalnim putevima preživljavanja i apoptoze analizirana je Western blot metodom. Ovim istraživanjem obuhvaćena je ekspresija p53, p38 MAPK, PARP, Bax, Bcl-2, citohrom *c* i kaspaza 3 proteina. Nivo ekspresije svakog proteina prikazan je u odnosu na nivo ekspresije nezračene kontrole i u odnosu na neradioadaptivno zračenje od 2Gy. Utvrđena je razlika u ekspresiji p53, Bax i kaspaza-3 proteina kod HT-29 ćelijske linije i p38 MAPK, citohrom *c* i p53 proteina kod MRC-5 ćelija između razlčitih režima. Ovi rezultati ukazuju na različit nolekularni odgovor između HT-29 i MRC-5 ćelija , kao i različite mehanizme koji odgovaraju na radio-adaptivno i neradio-adaptivno zračenje. Dalja istraživanja u ovoj oblasti su potrebna radi još preciznijeg rasvetljavanja dejstava niskih doza jonizujućeg zračenja na molekularnom nivou. Dobijeni rezultati mogu biti od koristi u otkrivanju novih molekula za ciljanu terpiju a takođe i u potencijalnoj primeni niskih doza JZ u radioterapiji.

Ključne reči: radioadaptivno zračenje, niske doze JZ, radiobiološki odgovor

THE DIFFERENCES IN THE RADIOBIOLOGICAL RESPONSE TO THE RADIOADAPTIVE AND NON-RADIOADAPTIVE IRRADIATION IN *IN VITRO* MODEL

Igor Djan, Dimitrov Jakimov , Vesna Kojic, Marko Erak, Gordana Bogdanovic

Institute of Oncology Vojvodina, Sremska Kamenica, University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

Exposure of cells to low doses of ionizing radiation (IR), followed by conventional radiotherapy doses is known as radioadaptive irradiation. In this study we used two human cell lines, human colorectal carcinoma line HT-29 and human fetal lung fibroblast MRC-5. Radioadaptive irradiation was performed in two modalities, with different low doses (0.03; 0.05 and 0.07Gy) followed by dose of 2Gy during 4 days. In the first modality, low doses were delivered just on the first day of experiment, while in second modality low doses were delivered every day before the dose of 2Gy. Expression of the proteins in the signaling pathways of survival and apoptosis was analyzed by Western blot. Analyses included p53, p38 MAPK, PARP, Bax, Bcl-2, cytochrome c and caspase 3 protein. The level of expression of each protein is shown as a comparison to the expression level of the non-irradiated controls and in cells exposed to non-radioadaptive irradiation. We have found the difference in the expression of p53, Bax and caspase-3 protein in the HT-29 cell line and p38 MAPK, p53 and cytochrome c protein in MRC-5 cells among different modalities. These results sug-

gest different molecular mechanisms involved in radiobiological response between HT-29 and MRC-5 cells, and a variety of mechanisms that respond to radio-adaptive and non-radio-adaptive irradiation. Further research in this area should clarify the precise effects of low doses of ionizing radiation at the molecular level. The results may be useful in discovering new molecules for a target therapy and also in the potential application of low doses of IR in radiotherapy.

Key words: radioadaptive irradiation, low doses IR, radiobiological response

INDIVIDUALIZOVANA RADIOTERAPIJA-STRATEGIJA I IDENTIFIKACIJA RADIOSENZITIVNIH PACIJENATA

Tatjana P. Stanojković

Laboratorija za Modifikatore biološkog odgovora, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Od otkrića zračenja krajem 19. veka, radioterapija je jedan od najvažnijih modaliteta za lečenje kancera. Krajnji cilj radioterapije je kontrola bolesti, a istovremeno, smanjenje mogućih negativnih efekata terapije. Međutim, evidentno je da pacijenti ispoljavaju značajne individualne razlike u odgovoru na radioterapiju. Iako je tehničko-tehnološki napredak omogućio primenu konformalne terapije i precizno usmeravanje zračnog snopa na tumorsku metu, još uvek postoji izvestan volumen okolnog zdravog tkiva koji je neminovno izložen radijaciji. Uvođenje individualizovane radioterapije u kliničku praksu zahteva stalni napredak i razvoj istraživanja u okviru dve aktuelne strategije koje deluju u sinergiji. Prva strategija pretpostavlja razvijanje novih tehnika molekularnih snimanja, koji bi obezbedili sve više odgovarajućih informacija u vezi sa *in vivo* odgovorom tumora i normalnog tkiva na radioterapiju. Druga strategija je usmerena na identifikaciju niza pouzdanih molekularnih, ćelijskih i sistemskih markera koji se mogu koristiti u predikciji i evaluaciji odgovora na radioterapiju. Nove „OMICS" istrazivačke platforme omogućiće integrišući pristup u istraživanjima da se otkriju specifični geni, proteini i biološki putevi odgovorni za toksičnost tumorskog ili zdravog tkiva nastalu usled radioterapije. Identifikacija osetljivih pacijentnata na radioterapiju ne bi samo doprinela smanjenju neželjenih efekata zračenja, već bi takođe omogućila i bezbedno povećanje doza kod rezistentnih pojedinaca, što je cilj uspešne personalizovane radioterapije.

Ključne reči: Individualizovana radioterapija, biomarkeri, radiosenzitivnost

INDIVIDUALIZED RADIOTHERAPY-STRATEGIES AND IDENTIFICATION OF RADIOSENSITIVE PATIENTS

Tatjana P. Stanojkovic

Laboratory for biological response modifiers, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Since the discovery of radiation in the late 19th century, radiotherapy is one of the most important modality for the treatment of cancer. The ultimate goal of radiation therapy is to control the disease, but at the same time, reducing the potential negative effects of therapy. However, it is evident that patients exert significant individual differences in the response to radiotherapy. Although technological progress has enabled the application of conformal therapy and precise alignment of the air beam at the tumor target, there is still a certain volume of the surrounding healthy tissue, which is inevitably exposed to radiation. Introduction of individualized radiotherapy into clinical practice requires continuous improvement and development of research in the framework of two current strategies that act in synergy. The first strategy assumes the development of new molecular techniques of imaging, which would provide more relevant information regarding the in vivo response of tumors and normal tissues to radiotherapy. Another strategy is focused on the identification of reliable molecular, cellular and systemic markers that can be used for

the prediction and evaluation of response to radiotherapy. The new "omics" research platform will enable integrating approach in research to discover specific genes, proteins and biological pathways responsible for the toxicity to tumor or healthy tissue resulting from radiotherapy. Identification of patients vulnerable to radiotherapy would not only contribute to reducing the adverse effects of radiation, but would also allow safe increase of the dose in resistant individuals, the objective of successful personalized radiotherapy.

Key words: Individualized radiotherapy, biomarkers, radiosensitivity

KONFORMALNA KRANIOSPINALNA RADIOTERAPIJA

Jelena Bokun[1], Ivana Mišković[1], Milan Sarić[1], Marina Nikitović[1,2]

[1] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija
[2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd,Srbija

Tehnika kraniospinalnog zračenja datira od kraja šezdesetih godina prošlog veka (Bloom et al.1969.) i koristi se do danas s tim što se razvijala, menjala i modernizovala razvojem tehnoloških mogućnosti. Kraniospinalnu radioterapiju je moguće sprovesti na izotopskoj mašini tipa „kobalt bombe" ali i na linearnom akceleratoru sa „multileaf" kolimatorom i koristiti konformalno 3D planiranje. Danas se sprovode savremene tehnike kraniospinalnog zračenja, trodimenziona konformalna zračna terapija (3D tehnika), intenzitetom modulisana zračna terapija (IMRT) i zračna terapija visokoenergetskim protonima. Savremene tehnike omogućavaju lokalnu kontrolu bolesti uz bolju poštedu okolnih zdravih tkiva i organa što smanjuje neželjene efekte radioterapije. Kasne sekvele, koje bitno utiču na kvalitet života preživelih pacijenata su: oštećenje sluha, endokrinološki poremećaji, poremećaj rasta i kognitivna oštećenja kod dece, gonadalna disfunkcija, vaskularne komplikacije i povišen rizik za sekundarne malignitete.

Kraniospinalna radioterapija se primenjuje kod tumora mozga koji se šire putem likvora. To su supratentorijalni PNET, meduloblastom, tumori porekla germinativnog epitela, pinealoblastom, karcinom horioidnog pleksusa, ependimom i drugi retki tumori. Cilj je ozračivanje kompletnog subarahnoidalnog prostora, kranijalnog i spinalnog. 3D tehnika podrazumeva sledeće procedure: imobilizacija pacijenta, CT imidžing za planiranje radioterapije, MR fuzija, definisanje kontura ciljnog volumena i organa koje želimo zaštititi, planiranje radioterapije, prikazivanje izodozne distribucije i analiza plana (dose volume histogram-DVH), verifikacija na rendgen simulatoru, periodične provere pozicioniranja zračenja na aparatu portal poljima. U našoj ustanovi od 2007.godine 3D tehnika je standard u lečenju dece i odraslih pacijenata sa tumorom mozga kod kojih je indikovana kraniospinalna radioterapija.

Ključne reči: kraniospinalna radioterapija, tumori mozga

CONFORMAL CRANIOSPINAL RADIOTHERAPY

Jelena Bokun[1], Ivana Miskovic[1], Milan Saric[1], Marina Nikitovic[1,2]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia
[2] Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Craniospinal radiotherapy was presented by Bloom et al.1969. Since today we perform craniospinal radiotherapy according the development of technology and modern technical possibilities. We can irradiate patient at Cobalt machine based on radioactive isotope and at modern linear accelerator with multillife collimator using 3D planning system. Today there are several option for providing craniospinal irradiation: 3D conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy (IMRT), and proton therapy. Goal is local control with spearing surrounding normal tissue and organs at risk and minimal side effects of radiotherapy. Late effects which due to quality of life of survivors are: hearing impairment, endocrine damage, growth disorder and cognitive impairment in children, vascular complications and higher risk for induced malignancy.

Craniospinal irradiation is indicated in brain tumors with tendency for leptomeningeal dissemination. They are: supratentorial PNET, medulloblastoma, CNS germ cell tumors, pineoblastoma, choroid plexus carcinoma, ependymomas and other rare tumors. Aim is irradiation of whole subarachnoid space cranial and spinal. 3D technique means: immobilization, CT imaging for radiotherapy planning, MR fusion, CTV contouring and contouring organ at risks, radiotherapy planning, dosage distribution and dose volume histogram –DVH, verification at Ro simulator and portal verification.

Since 2007 at our Institue 3D technique is standard treatment for children and adults with brain tumors where craniospinal irradiation is treatment of choice.

Key words: craniospinal radiotherapy, brain tumors

GAMA NOŽ - RADIOHIRURGIJA ENDOKRANIJALNIH PROMENA

Gordana Gligorijević, Danica Grujičić, Zorica Mojsilović
Klinički centar Srbije Neurohirurška klinika odeljenje neuroonkologije

Gama nož je izumeo švedski neurohirurg Leksel I započeo njegovu primenu 1968 godine. Definiciju je dao sam Dr. Leksel- sprovođenje visoke doze zračenja na male volumene locirane intrakranijalno bez otvaranaja lobanje.

Sve promene treba da zadovoljavaju uslove - veličina do 3,5cm, pojedinačnog volumena ne preko 10cm kubnih I ukupnog volumena ne preko30- 40cm kubnih.

Benigne promene kod kojih se sprovodi terapija Gama nožem su meningeomi, svanomi, adenoma, glomus jugulare tumori, kraniofaringeomi,AV malformacije, kavernomi.

Maligni tumori koji se tretiraju na Gama nožu su uglavnom sekundarni tumori mozga za koje je ovo zlatni standard. Gliomi su retko indikacija za primarni tretman Gama nožem, najčešće u salvage terapiji kod recidiva.

Fukncionalni poremećaji su najčešće neuralogije trigeminusa, epilepsije.

Visoke doze koje se primenjuju kod tretmana u jednoj sensi zahtevaju visoku preciznost te je neophodna dobra imobilizacija pacijenta . To se postiže aplikacijom Lekselovog rama za imobilizaciju koji se pričvršćuje za lobanju. Planira se terapija na osnovu MR nalaza koji je učinjen sa imobilizacionim ramom. Potom se sa tom imobiizacijom I sprovodi tretman na Gama nož mašini. Cela procedura se obavlja u jednom danu tako da pacijenti praktično dolaze od kuce izuzev ako stanuju na daljim destinacijama.

Kontrole se obavljaju MR I kliničkim pregeldima u određenim intervalima

U centru za onkologiju KCS od 2. novembra 2015. do sada sprovedena je terapija na oko 650 pacijenata gotovo svih patologija.

Komfor I rezultati primenjene terapije preporučuju ovj vid lečenje ali samo u striktnim indikacijama.

GAMMA KNIFE RADIOSURGERY TREATEMENT INTRACRANIAL LEASENS

Gordana Gligorijevic, Danica Grujicic, Zorica Mojsilovic
Clinical Center of Serbia Neurosurgical Clinic department for neurooncology

Gamma knife was invented by Swedish neurosurgery Leksell in 1968.

Definition by Dr Lksell was- the delivery of a single high dose of irradiation to a small and critically located intracranial volume through intact skull.

All lessons dimension should be not more than 3,5cm length and not more than 10cm cubic each, or not more than 30-40 cubic cm for all lessons.

Benign lesson for treatment at Gamma knife are menineomas, schwannomas, glomus jugulare tumors, craniopharingeomas, AV malformation, cavernomas.

Malignant tumors in treatment at Gamma knife are mostly secondary tumors for which this is the golden standard.

For primary tumors of brain this is rear indication for treatment except In salvage therapy.

Functional disorders are trigeminal neuralgia, epilepsy

High doses that are delivered in Gamma knife treatment needs good imobilisation.It is performed with Leksell frame which is fixated to the skull.

With this frame on patients head MR imaging and after planning the treatment on the Gamm knife machine is also with frame on.All treatment is implemented in one day so patient can come from his home except people who live far away.

Controls are performed by clinical and MR examination on certain time.

In our Gamma knife center from 2.11.2015 till now about 650 patients were treated with almost all recommended indications.

Comfort and results of delivered treatment recommend this method but in strictly indications.

ULOGA 3D BRAHITERAPIJE U RADIKALNOJ RADIOTERAPIJI KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Aleksandar Tomašević[1], Vesna Plešinac Karapandžić[1,2], Aleksandar Ranković[1]

[1]Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija

[2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Dr Subotica 8, Beograd, Srbija

Uznapredovali stadijum karcinoma grlića materice se tradicionalno leči zračnom terapijom, najčešće uz Cisplatina potencijaciju. Obzirom na visoke doze iradijacije koje se isporučuju tkivima u blizini radioaktivnog izvora, brahiterapija ima nezamenljiv terapijski značaj, ali zbog bliskih anatomskih odnosa u maloj karlici, ima takođe i značajan uticaj na nastanak postiradijacionih sekvela na organima u riziku (OAR) (1). Posebno se apostrofira uloga brahiterapije u razvoju kasnih postiradijacionih sekvela gradusa 3/4 (vezikovaginalne, rekto-vaginalne fistule) (2).

Uvođenjem 3D brahiterapije u klničku praksu, postaje moguća precizna vizuelizacija ciljnih volumena: GTV, HR-CTV i IR-CTV, kao i distribucija terapijske doze oko radioaktivnog izvora, te precizna procena obuhvaćenosti ciljnih volumena željenom dozom, što nam je u toku 2D radiografskog planiranja bilo u potpunosti nepoznato. Takođe, za razliku od radiogafskog 2D planiranja, gde se pozicija zida OAR, a samim tim i dozna opterećenja na njima, određuje indirektno na osnovu položaja kontrasta uvedenog u ove šuplje organe, prilikom MRI brahiterapijskog planiranja vizuelizuje se sam zid organa (3). Precizno su nam dostupna dozna opterećenja u malim volumenima tkiva zida OAR koja su u uskoj korelaciji sa kasnijim razvojem postiradijacionih sekvela. Moguća je i dalja individualizacija brahiterapijskog plana (4), pri čemu se dozna distribucija modifikuje shodno prethodno definisanim ciljnim volumenima i volumenima zida OAR, uz poštovanje strogo propisanih dozno-volumnih ograničenja, definisanih u nekoliko multicentričnih studija (5) i objedinjenih u GEC-ESTRO preporukama.

Primena 3D brahiterapije omogućuje eskalaciju doze u ciljnom volumenu uz poštedu okolnih zdravih struktura, te očekivano bolju lokalnu kontrolu bolesti i smanjenje učestalosti postiradijacionih komplikacija.

Ključne reči: radioterapija, brahiterapija, 3D

ROLE OF 3D BRACHYTHERAPY IN RADIOTHERAPY TREATMENT OF CERVICAL CARCINOMA

Aleksandar Tomasevic[1], Vesna Plesinac Karapandzic[1,2], Aleksandar Rankovic[1]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Radiotherapy with concomitant chemotherapy is the primary treatment of advanced stage cervical carcinoma. Because of the high irradiation doses delivered to the surrounding tissues near the radioactive source, brachytherapy has an indispensable therapeutic role. On the other hand, because of the close anatomic relations in the pelvis, it also has a big influence in developing post-irradiation complications of the organs at risk (OAR) (1). Especially, the influence in developing late grade III or grade IV complications is emphasized (2).

By introducing 3D brachytherapy into clinical practice, it became possible to precisely visualize different target volumes: GTV, HR-CTV and IR-CTV, dose distribution around the radioactive source. and to easily assess the target volume inclusion by the desired therapeutic dose, a crucial information that was totally unknown during 2D radiography based brachytherapy planning. While using 2D brachytherapy planning, the position of the OAR's wall is derived indirectly by the position of contrast injected in this hollow organs. During 3D MRI based brachytherapy the OAR's wall itself is visualized (3), so high dose regions in small tissue volumes of the wall is precisely determined and in close correlation with appearance of late complications afterwards. Also, it becomes possible to further individualize the brachytherapy treatment plan (4), where dose distribution is modified based upon previous target volumes and OAR contours delineation, with strict consideration of does-volume restrictions defined in several multi-centric studies (5) and published in GEC-ESTRO recommendations.

The use of 3D brachytherapy makes possible further dose escalation in target volumes with better protection of OAR at the same time, with expected better local disease control and less frequent late post-irradiation complications.

Key words: radiotherapy, brachytherapy, 3D

PRIMENA IMRT U POSTOPERATIVNOM LEČENJU KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Dragoslava Marjanović[1], Vesna Plešinac Karapandžić[1,2]

[1]Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija
[2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Dr Subotica 8, Beograd, Srbija

Radioterapija je istorijski jedan od najvažnih modaliteta lečenja kod karcinoma grlića materice i u različitoj formi je zastupljena u lečenju skoro svih stadijuma. Sprovodi se najčešće kombinacijom transkutane i brahiterapije. Razvoj savremene tehnologije omogućio je krajem prošlog veka uvodjenje 3D konformalne transkutane radioterapije, koja je zamenila konvencionalnu metodu. Pri konformalnoj tehnici ozračeni volumen je po obliku maksimalno prilagodjen obliku tumora – mete. Bazira se na naprednoj imidžing tehnici (CT, MR), kompjuterskim sistemima za planiranje zračenja i najnovijoj generaciji linearnih akceleratora sa višelamelarnim kolimatorima za modeliranje oblika zračnog polja, čime se postiže preciznost u zračnom tretmanu.

Multidisciplinarni pristup u lečenju karcinoma grlića materice, utiče na povećanje akutnih i kasnih komplikacija na uključenim organima tokom tretmana. Kod karcinoma grlića materice značajan problem su urološke i digestivne i hematološke komplikacije. Intenzitet-modulisana radioterapija (IMRT) predstavlja konformalnu tehniku koja se bazira na zračenju iz većeg broja neuniformnih zračnih polja, čime

se se u ciljnom volumenu postiže kontrolisano nehomogena distribucija doze. Rezultat je znatno bolja pošteđenost osetljivih struktura u okviru njihovih tolerantnih doza, uz istovremenu eskalaciju doze na tumor, te pacijent ima manje izražene komplikacije i pored aplikovane visoke doze zračenja.

Na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u decembru 2015. godine je započeta primena IMRT kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u postoperativnom pristupu, što su naša prva iskustva sa ovom tehnikom zračenja. Očekivani benefit je smanjenje komplikacija tokom zračnog tretmana što je od velikog značaja obzirom da se radi o prognostički dobroj grupi pacijentkinja sa očekivanim dugoročnim preživljavanjem.

Ključne reči: karcinom grlića materice, IMRT , akutne komplikacije radioterapije

POSTOPERATIVE PELVIC INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY IN CERVICAL CANCER

Dragoslava Marjanovic[1], Vesna Plesinac Karapandzic[1,2]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Radiotherapy represent standard and one of the most important component in multimodality treatment of cervical cancer in all stages of disease. It is usually combination of external beam and brachytherapy. Development of modern technologies in the end of 20-th century enable to introduction of three-dimensional conformal external radiotherapy which replace conventional method. In conformal radiotherapy irradiated volume is maximum adjusted with shape of the tumor- target. It is based on advanced imaging techniques (CT, MR), computer treatment planning system and latest generation of linear accelerators with multileaf collimators for modeling the shape of irradiated field, achieving accuracy in radiotherapy.

Multimodality treatment of cervical cancer influence on increase acute and late radiation-related toxicity on organs in irradiated field. In cervical cancer significant problem are hematologic, gastrointestinal and genitourinary toxicity. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) represent a conformal technique ; it is based on irradiated with greater number of nonuniform radiation beam, which achieve controlled inhomogeneous distribution of radiation dose in target volume. The result is deliver a radical dose to the target volume, with significant decrease in dose to the normal tissues. The patients have milder radiation-related toxicity despite escalated radiotherapy dose on tumor.

In december 2015. in Institute for oncology and radiology of Serbia we start with IMRT in patients with cervical cancer in postoperative seting. This is the first experience with this techniques in our hospital. The goal is to reduce treatment-related toxicities, which have great importance because it is the group patients with good prognosis and we want to achieve benefit on quality of life.

Key words: cervical cancer, IMRT, acute radiation-related toxicity

VERIFIKACIJA PLANA ZRAČENJA U IMRT TEHNIKAMA

Ivana Mišković, Milan Sarić, Sandra Vučković, Tanja Raonić-Stevanović, Borko Nidžović, Predrag Selaković, Diana Obradović, Milan Markićević, Nenad Milošević

Odeljenje radioterapijske fizike, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd

Zračna terapija modulisanog intenziteta (IMRT) je visokokonformalna terapija kompleksnim višesegmentnim zračnim poljima. Klinička primena IMRT zahteva potvrdu tačnosti (QA) isporuke doze, što se proverava na aparatu za zračenje, za svakog pacijenta ponaosob, a pre početka sprovođenja terapije.

Provera se obično vrši u dva koraka – merenjem apsorbovane doze u tački i merenjem raspodele doze u ravni. Merenje u tački daje razliku predviđenih (tj. izračunatih) i izmerenih apsorbovanih doza u malim zapreminama oko pojedinih tačaka ozracenog fantoma. Verifikacija 2D raspodele se bazira na proračunu i analizi eksperimentalno određenih površinskih raspodela gama indeksa pojedinih polja, ili gama indeksa superpozicije svih polja IMRT plana. Metode i oprema kojima se realizuje pretretmanska QA IMRT planova zavise od izbora i mogućnosti radioterapijske ustanove.

Sve više su u upotrebi posebni fantomi prilagođeni sprovođenju QA naprednih tehnika sa dinamičkim *multileaf*-kolimatorom, pa tako i IMRT tehnikama. Njihovom primenom se skraćuje vreme koje je linearni akcelerator zauzet radi verifikacije plana. Raspodela detektora jonizujućeg zračenja u fantomu omogućava pridruženom softveru brzu rekonstrukciju, radi kasnije analize, odgovarajućeg dozno-zapreminskog histograma (DVH) fantoma. U osnovi, i ovaj pristup verifikacije se bazira na algoritmu gama indeksa.

Gama indeks kvantifikuje razliku predviđene i izmerene doze (DD), kao i prostornu pomerenost između analiziranih tačaka (DTA). Izbor kriterijuma tolerancije DD i DTA, u zavisnosti od visine doze i doznog gradijenta u nekom regionu tretirane zapremine, bitno zavisi od korišćenog modaliteta QA. Nema jedinstvene preporuke za kriterijum tolerancije koja bi bila adekvatna u opštem slučaju verifikacije plana u IMRT tehnici.

Na primeru pripreme za zračnu terapiju IMRT tehnikom pacijentkinja sa tumorima ginekološke regije, u periodu januar-septembar 2016.god, prikazaćemo način verifikacije IMRT plana na Službi radioterapije IORS-a.

Ključne reči: Verifikacija plana, IMRT, gama indeks

QUALITY ASSURANCE OF RADIOTHERAPY PLAN IN IMRT TECHNIQUE

Ivana Miskovic, Milan Saric, Sandra Vuckovic, Tanja Raonic-Stevanovic, Borko Nidzovic, Predrag Selakovic, Diana Obradovic, Milan Markicevic, Nenad Milosevic

Radiotherapy Physics Department, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is advanced high-conformal therapy with complex multisegmented beams. For clinical implementation IMRT requires pretreatment patient-specific quality assurance (QA) of dose delivery, implying adequate measurements at linear accelerator. It's usually performed in two steps: point dose and plane dose measurements. Point dose measurements provide agreement between predicted and delivered absorbed dose in small volumes around points of interest in irradiated phantom. Standard approach that considers planar dose distribution is based on gamma index algorithm. That means calculation of gamma quantity for each point of profile dose distribution, whether it comes from single intensity modulated beam or superposition of all beams contained in the IMRT plan. Specific methods and devices used in IMRT QA realization depends on radiotherapy institution.

For the purpose of quality assurance of dinamic mulitileaf-collimator techniques, including IMRT, there are numerus sofisticiated 3D-dosimetry phantoms in use. It reduces the time occupying the treatment machine within QA procedure. Ionising radiation detectors, specifically arranged in the volume of phantom, in combination with appropriate software, allows quickly reconstruction of dose volume histogram (DVH) achieved in phantom, so we can analyze this result later. This approach is also, in basic, method of gamma index algorithm.

Gamma index quantifies the difference between predicted and measured dose in beam cross section (Dose difference, DD), and also spatial displacement between them (Distance to agreement, DTA). The choise of criteria for DTA/DD tolerance, according of dose and gradient of dose in treatment volume, strongly depends on QA modality. There is no uniqe recommendation that can be appropriate for a variety of verification modalities in IMRT technique.

From January to September 2016. we irradiated women with ginecological malignancies using IMRT technique. We will present our IMRT verification at Radiotherapy Department in IORS.

Key words*:* Quality assurance, IMRT, gamma index

GERIJATRIJSKA ONKOLOGIJA / GERIATRIC ONCOLOGY

BIOLOŠKI ASPEKTI STARENJA I NASTANAK TUMORA

Emina Mališić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Kancer je uglavnom bolest starije dobi. Preko 60% slučajeva kancera se dijagnostikuje posle 65 godine života. Postoji više razloga zašto je kancer učestaliji kod starijih osoba. Starije osobe su manje rezistentne i više izložene karcinogenima, dolazi do slabljenja imunskog odgovora, antitumorske odbrane i promena u endokrinom sistemu.

Starenje je povezano sa nizom događaja na molekularnom, ćelijskom i fiziološkom nivou koji utiču na kancerogenezu i širenje kancera. Veza između starenja i kancera uključuje nagomilavanje genskih mutacija, oksidativna oštećenja jedarne i mitohondrijalne DNK, narušene mehanizme poporavke DNK oštećenja, epigenetska utišavanja gena, pada broja i regenerativnog potencijala matičnih ćelija kao i skraćivanje telomera i sa njima povezanog ćelijskog starenja.

Ćelijsko starenje je mehanizam putem koga ćelije trajno gube sposobnost proliferacije. To je normalni deo procesa starenja ali i moćan tumor supresorni mehanizam. Međutim, starenje nekancerskih ćelija u tkivima može imati i kancerogeni efekat. Ćelije koje stare ne samo da prekidaju proliferaciju nego i pojačano luče sekretorne proteine, uključujući proinflamatorne citokine i faktore rasta. Ove promene u sekretomu ćelija koje stare izazivaju proliferaciju ili degeneraciju susednih ćelija i epitelijalno mezenhimalnu tranziciju i invazivnost premalignih ćelija.

Poslednje decenije sprovode se intenzivna istraživanja za pronalazak farmakoloških agenasa za istovremenu prevenciju starenja i raka, poput inhibitora signalnih putava insulin/insulinu sličnog faktora rasta 1 i sisarskog ciljnog molekula rapamicina kao i stimulatora AMP-aktivirane protein kinaze i sirtuina.

Ključne reči: starenje, kancer, prevencija

BIOLOGICAL ASPECTS OF AGING AND TUMOR DEVELOPMENT

Emina Malisic
Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Cancer is primarily a disease of older persons. Over 60% of all cancer cases are diagnosed after age 65 years. There are many reasons why cancer occurs more frequently in older persons. Older persons have less resistance and longer exposure to carcinogens, a decline in immune competence, antitumor defenses and an alteration in endocrine system.

Aging is associated with a number of events at the molecular, cellular, and physiologic levels that influence carcinogenesis and subsequent cancer growth. The link between aging and cancer include accumulation of gene mutations, oxidative nuclear and mitochondrial DNA damage, impaired DNA repair mechanisms, epigenetic gene silencing, decline of total number and regenerative potential of stem cell pools as well as telomere shortening and telomere-driven cellular senescence.

Cellular senescence is a mechanism whereby cells permanently lose the ability to proliferate. This is a normal part of aging and represents a potent tumor suppressor mechanism. However, the senescence of noncancerous cells in aging tissues might exert procancerous effects. Senescent cells not only cease proliferating but also express increased amounts of secreted proteins, including proinflammatory cytokines and growth factors. These changes in the secretome of senescent cells provoke proliferative or degenerative defects in neighboring cells and induce the epithelialmesenchymal transition and the invasiveness of premalignant cells.

During the last decade, the intensive research is performed to find pharmacological agents that prevent both aging and cancer, such as inhibitors of insulin/insulin growth factor 1 and mammalian target of rapamycin pathways or stimulators of AMP-activated protein kinase and sirtuins.

Key words: aging, cancer, prevention

KARDIOTOKSIČNOST ONKOLOŠKIH TERAPIJSKIH REŽIMA U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI

Zdravko Ždrale

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Kardiotoksičnost predstavlja jedan od najozbiljnijih nusefekata onkoloških terapijskih režima. Veliki broj terapijskih režima, pre svega hemioterapijskih, sadrži potencijalno kardiotoksične agense: fluoropirimidine, antracikline, taksane. Sličan problem često postoji i kod primene biološke terapije (trastuzumab, TKI inhibitori, bevacizumab, sunitinib, sorafenib i sl.), kao i hormonske terapije (inhibitori aromataze).

Kliničke manifastacije kardiotoksičnosti su različite, ali najčešće su: koronarni sindrom, poremećaj srčanog ritma, znaci srčane insuficijencije ili neregulisana hipertenzija.

Problem kardiotoksičnosti poseban značaj ima u gerijatrijskoj populaciji. Razlog za to je činjenica, da kod velikog broja pacijenata starije životne dobi, u trenutku započinjanja primene onkološkog lečenja, već postoje pridružene kardiovaskularne bolesti. Sve ovo nameće češće kontrolne kardiološke preglede, kako bi se stvorila mogućnost pravovremenog uočavanja kardiotoksičnosti. Takođe, ovo omogućava korekciju redovne kardiološke terapije prilagođene onkološkom tretmanu, kako u pogledu vrste tako i doze lekova. Kardiološki pregled mora biti sveobuhvatan uz obavezan ehokardiografski monitoring, u cilju praćenja pre svega vrednosti ejekcione frakcije leve komore, ali i senzitivnih parametara kao što su oni koji se odnose na dijastolnu funkciju. Edukacija gerijatrijske populacije je od posebnog značaja. Njen osnovni cilj je stalno upozoravanje na potrebu redovnih i to češćih kardioloških kontrola tokom primene onkoloških terapijskih režima. Sa istima treba nastaviti i po okončanju onkološkog lečenja, jer je to najbolji način da se predupredi potencijalni kumulativni kardiotoksični efekat onkoloških terapijskih režima, čije posledice mogu biti veoma ozbiljne i po život ugrožavajuće.

Ključne reči: karcinom, hemioterapija, kardiotoksičnost, gerijatrijska populacija

CARDIOTOXICITY OF ONCOLOGY TREATMENT REGIMENS IN ELDERLY PATIENTS

Zdravko Zdrale

Institute of oncology and radiology of Serbia

Cardiotoxicity is one of the most serious side effects of oncological treatment regimens. A large number of treatment regimens, especially chemotherapy, containing potentially cardiotoxic agents: fluoropyrimidines, anthracyclines, taxanes. A similar problem often exists with the application of biological treatments (trastuzumab, TKI inhibitors, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, and the like.), As well as hormone replacement therapy (aromatase inhibitors).

Clinical manifastacije cardiotoxicity are different, but the most common are: coronary syndrome, cardiac arrhythmia, signs of heart failure or uncontrolled hypertension.

Problem cardiotoxicity has a special significance in the geriatric population. The reason for this is the fact that a large number of elderly patients at the time of commencement of the application of oncology treatment, there are already associated cardiovascular disease. All this imposes more frequent inspection cardiological examinations, in order to create the possibility of timely identification of cardiotoxicity. Also,

this allows for the correction of regular cardiac therapies tailored treatment of oncological, both in terms of the type and dose of drugs. Cardiological examination must be comprehensive with mandatory echocardiography monitoring in order to monitor the value primarily left ventricular ejection fraction, and sensory parameters such as those related to diastolic function. Education geriatric population is of particular importance. Its primary goal is to constantly alert to the need for regular and frequent cardiological control during application of oncology treatment regimens. With them should continue after the completion of oncological treatment, because it is the best way to prevent potential cumulative cardiotoxic effects of oncology treatment regimens, the consequences can be very serious and life-threatening.

Key words: carcinoma, chemiotherapy, cardiotoxicity, elderly patients

MULTIPLI MIJELOM U STARIJOJ POPULACIJI - IZAZOVI I TERAPIJSKE PERSPEKTIVE

Mila Purić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Multipli mijelom je bolest starijih ljudi. Prosečna starost bolesnika je 70 godina. Stariji pacijenti imaju manji benefit od terapije novim lekovima što može biti posledica biologije samog mijeloma kod starijih i povećane toksičnosti lečenja.

Među bolesnicima iste starosti, fiziološke i kognitivne funkcije mogu biti raznolike. GA (Geriatric assessment) IMWG (International Myeloma Working Group) obuhvata tri alatke koje omogućavaju procenu fukcionalnog stanja u smislu obavljanja svakodnevnih aktivnosti i broja i težine komorbiditeta: ADL (Activities of daily living), IADL (Instrumental activities of daily living) i CCI (Charlson comorbidity index). Prema dobijenom skoru se pacijenti svrstavaju u tri kategorije: fit, intermediate-fitness i frail."Frail" pacijenti imaju kraće preživljavanje bez obzira na ISS (*International Staging System),* hromozomske abnormalnosti i primenjenu terapiju. Uzroci smrti su progresija bolesti i toksičnost terapije. Obzirom na visoku toksičnost tripleta kod "frail" pacijenata, u odnosu na "frailty' profil, vrši se redukcija doza lekova. Hronološka starost, performans status i klinička procena su nedovoljni da karakterišu "frail" populaciju. GA je senzitivniji prediktor kliničkog ishoda i treba da bude deo svakodnevne kliničke prakse jer omogućava identifikaciju dve veoma značajne grupe pacijenata: pacijenata dovoljno "fit" za optimalni tretman izbegavajući subdoziranje i "frail" pacijenta, izbegavajući pretretiranje i životno ugožavajuće komplikacije. Postizanje dubokog stepena terapijskog odgovora ne sme biti po cenu velike toksičnosti kojom se narušava kvalitet života i veoma često, obzirom na dalji prekid terapije, skraćuje preživljavanje.

Cilj lečenja novodijagnostikovanih bolesnika sa multiplim mijelomom starijih od 65 godina i bolesnika koji nisu podobni za visokodoznu hemioterapiju je poboljšanje ukupnog preživljavanja uz zadovoljavajući kvalitet života i minimalne hospitalizacije.

Ključne reči: Multipli mijelom, stariji , terapija

MYELOMA MULTIPLEX IN ELDERLY – CHALLENGES AND PERSPECTIVES

Mila Puric
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Multiple myeloma is the illness of elderly. Median age at diagnosis is 70 years. Elderly patients less benefit from the treatment with new drugs due to the myeloma biology in elderly and greater drug related toxicity.

Physiological and cognitive functions are very different among the patients with same chronological age. GA (Geriatric assessment) IMWG (International Myeloma Working Group) includes three tools that

evaluate patient's daily functions and number and severity of comorbidities: ADL (Activities of daily living), IADL (Instrumental activities of daily living) and CCI (Charlson comorbidity index). According to GA IMWG score, patients are divided to three possible categories: fit, intermediate-fitness, frail. Frail patients have shorter overall survival unrelated to ISS (International Staging System), chromosomal abnormalities and therapy. Causes of death are disease progression and drug related toxicity. In order to reduce toxicity, in frail patients, drugs are given in reduced doses. Chronological age, performance status and clinical judgment are insufficient to characterize frail population. GA is more sensitive predictor of clinical outcome and should be used in daily clinical practice because of possibility to identify two very important categories of elderly patients: fit enough for optimal treatment and frail with greater possibilities for life threatening complications during treatment.

Achievement of good response should be accompanied with acceptable toxicity in order to maintain life quality and survival. The aim of the treatment of myeloma patients older than 65 years and not candidates for HDT (high dose chemotherapy) is to prolong survival and accomplish good life quality and minimize hospitalizations.

Key words: Myeloma multiplex, elderly, therapy

IN EXTENSO

Multipli mijelom (MM) čini 1% svih maligniteta i 10% hematoloških maligniteta. Multipli mijelom je bolest starijih ljudi. Prosečna starost bolesnika sa multiplim mijelomom je 70 godina; 35% bolesnika je mladje od 65 godina, 28% bolesnika je starosti izmedju 65 i 74godine, a 37% bolesnika je starije od 75godina. Samo 5 % bolesnika je mladje od 40godina.

Preživljavanje bolesnika obolelih od multiplog mijeloma je veoma raznoliko i kreće se od nekoliko meseci pa sve do nekoliko godina, retko i duže od 10godina. Prosečno preživiljavanje bolesnika obolelih od multiplog mijeloma je oko 5 godina.

Izazov-postavljanje dijagnoze MM kod starijih ljudi

Kliničke karakteristike mijeloma i drugih hroničnih bolesti (koje mogu imitirati mijelom)- se preklapaju

Blaga anemija, bubrežna slabost i koštani bol su veoma česti kod starijih ljudi te je postavljanje dijagnoze odloženo.

Hiperproteinemija ne mora biti prusutna, kao ni M komponenta seruma (20% bolesnika ima bolest lakih lanaca, a 2% bolesnika nesekretorni mijelom). U tom smislu česte infekcije zbog hipogamaglobulinemije, mogu biti putokaz u postavljanju dijagnoze.

Sternalna punkcija u cilju uvida u stanje koštane srži, kod veoma starih, kod kojih je palijativni tretman terapijska opcija, može biti izostavljena

II Izazov- procena stanja bolesnika

Preživljavanje obolelih od multiplog mijeloma se produžava uključivanjem novih agenasa (imunomodulatornih lekova i inhibitora proteozoma) u terapiju u bilo kom trenutku toka bolesti, inicijalno, ili u relapsu. Pacijenti stariji od 70god, imaju manji benefit od terapije novim lekovima što delom može biti posledica biologije samog mijeloma kod starijih, ali i povećane toksičnosti lečenja. Poznati biološki i genetski prognostički faktori, među kojima je i starost sama po sebi, nedovoljni su da objasne ovu razliku.

Populacija starijih pacijenta je veoma heterogena. Lečenje bolesnika sa multiplim mijelomom je uglavnom zasnovano na hronološkoj starosti i performans statusu. U kontekstu MM, definicija "elderly" je generalno bazirana na starosnoj granici za visokodoznu terapiju i ATMĆH (autologu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze). U većini studija je gornja granica za visokodoznu hemioterapiju 65god. Tako je 65god, uobičajena granica starosti. Međutim, među starijim bolesnicima iste starosti, fiziološke i kognitivne funkcije mogu biti veoma raznolike."Frailty" je stanje smanjene otpornosti na stress usled slabosti velikog broja fizioloških sistema. "CGA-Comprehensive Geriatric Assessment" je multidisciplinarna procena stanja pacijenta validnim testovima, koja može doprineti određivanju "frailty" profila. Postoji najmanje 4 razloga za primenu CGA:

1. CGA ima prognostički značaj i omogućava predviđanje očekivanog preživljavanja, čime se olakšava terapijska odluka

2. CGA predviđa moguću toksičnost terapije čime olakšava prilagođavanje

3. CGA otkriva deficite koji nisu otkriveni uobičajenim metodama pregleda i anamneze

4. Omogućava intervencije kojima se poboljšava kvalitet života i time poboljšava terapijska komplijansa.

U hematologiji, CGA se ne radi rutinski zbog kompleksnosti i vremena koji zahteva. U skorije vreme definisani su skorovi koji i preko internet aplikacije u vidu kalkulatora, omogućavaju brzu procenu stanja u smislu "frailty" profila. GA IMWG (Geriatric Assessment International Myeloma Working Group) obuhvata tri alatke koje omogućavaju procenu fukcionalnog stanja u smislu obavljanja svakodnevnih aktivnosti i broja i težine komorbiditeta: ADL (Acitivities of Daily Living), IADL (Instrumental Acitivities of Daily Living) i CCI (Charlson Comorbidity Index). Prema dobijenom skoru se pacijenti svrstavaju u jednu od tri kategorija:

1. fit (score=0)
2. intermediate-fitness (score=1)
3. frail (score≥2)

Pacijenti sa "frail' profilom imaju kraće ukupno preživljavanje (OS) bez obzira na ISS (International Staging System) bolesti, hromozomske abnormalnosti i primenjenu terapiju.

GA IMWG	3 god OS	PD	AE: KVS/ infekcije
fit	84%	5%	1% / 1%
Intermediate fitness	76%	8%	1% / 1%
frail	**57%**	**13%**	**4% / 3%**

Uzroci smrt su progresija bolesti i toksičnost terapije. Viši rizik za smrt usled progresije bolesti, koji postoji kod "frail" pacijenata, je povezan sa prekidom terapije i/ili redukcijom doza lekova. Kod "frail" pacijenata postoji značajno veći rizik nehematološke toksičnosti gradusa ≥3.

III Izazov- palijativna i simptomatska terapija

Kontrola simptoma bolesti i za bolest specifičnih komplikacija obezbeđuje bolju QOL (Quality of life), a popravljajući PS (Performans status) i fukcionalnost, omogućava agresivniji terapijski pristup.

1. koštane komplikacije i bol:
   - odluku o NMR kičmenog stuba radi planiranja palijativne zračne terapije i vertebrplastike treba donositi ranije i kod većeg broja bolesnika
   - bisfosfonate primenjivati od trenutka postavljanja dijagnoze bolesti tokom inicijalne terapije kos svih bolesnika i u nastavku lečenja u slučaju da nije postugnut CR (Complete remison) (Zolendronska kiselina produzava OS)
   - Ca i vit D uz bisfosfonate primenjivati u slučaju odsustva hiperkalcemije
2. anemija
3. bubrežna insuficijencija:
   - adekvatne hidracija
   - kontrola infekcija
   - oprez pri davanju AB terapije i kontrasta
4. tromboembolijske komplikacije:
   - LWMH ili Aspirin uz IMIDe
5. infektivne komplikacije:
   - prva tri meseca lečenja obavezna profilaksa infekcija kao i tokom terapije Bortezomibom i kortikosteroidima: Diflukan, Aciklovir, Trimetoprim- sulfametoksazol

IV Izazov- terapija fit i frail pacijenata

Standardni protokoli su TMP i VMP. Obzirom na zabeleženu visoku toksičnost tripleta kod "frail" pacijenata, u odnosu na "frailty' profil, vrši se redukcija doza lekova. Bortezomib se primenjuje s.c. i u nedeljnom režimu, Thalidomid se daje u manjoj dozi kako bi se smanjila učestalost periferne neuropatije, i doze kortikosteroida se smanjuju kako bi se izbegle endokrinološke, kardiovaskularne i skeletne komplikacije. Zabeležena je visoka rana smrtnost od infektivnih i kardioloskih komplikacija kod pacijenata starijih od

75god, lošeg performansa tokom terapije visokim dozama kortikosteroida. Kod pacijenata sa izraženom perifernom neuropatijom Bendamustin je lek izbora. Kod rizične grupe starih pacijenata se umesto tripleta, primenjuju kombinacije dva leka, najčešće citostatika sa malim dozama kortikosteroida, kao što je Len-Dexa protokol. U palijativnom smislu, se kod " frail" pacijenata, veoma uspešno primenjuje peroralni Predinson u malim dozama. Dužina trajanja terapije je određena brzinom i stepenom terapijskog odgovora kao i pratećom toksičnošću. U principu, ukoliko se ne planira terapija održavanja daje se 9 do 12 ciklusa hemioterapije, a ukoliko je terapijska opcija i održavanje, planira se 6 do 9 ciklusa. Kod pacijenata, čija bolest reaguje sporo na terapiju, ali je podnošljivost dobra može se planirati duže trajanje terapije od planiranog kao kontinuirana terapija. Dok kod pacijenata čija bolest odgovara brzo, ali su neželjeni efekti veoma izraženi, diskontinuitet u terapiji i redukcija doze mogu biti od koristi. Primena terapije održavanja nakon standardne hemioterapije prokolima baziranim na primeni novih lekova produžava PFS (progression free survival), ali ne i OS.

Iako je napravljen značajni napredak u terapiji multiplog mijeloma, dovodeći do boljeg preživljavanja, naročito kod mladih pacijenata, multipli mijelom ostaje i dalje neizlečiva bolest. To je dodatni, veoma bitan razlog za bolji balans izmedju kontrole bolesti i toksičnosti. Prilikom donošenja terapijskih odluka treba uzeti u obzir:

1. komorbiditete
2. funkcionalno stanje
3. socijalnu podrska
4. mogućnost putovanja u tercijerni centar radi i.v. terapije
5. pacijentove želje

U odnosu na odgovarajuće, definisane faktore rizika, a u odnosu na pripadnost odgovarajućoj grupi (go-go, moderate go, slow go), treba odediti doze lekova.

Novi agensi nisu u u mogućnosti da u potpunosti prevazidju unutrašnju genomsku nestabilnost i klonalnu heterogenost, odnosno kompleksnu hormozomsku abnormalnost mijelomskih ćelija kao i uticaj mikrosredine koštane srži koja doprinosi rezistenciji na terapiju, a što sve zajedno dovodi do kaskadnog toka bolesti nazimeničnih faza zamaha bolesti i perioda remisije neminovno vodeći terminalnoj fazi rezistentne progresije bolesti. U tom smislu, doprinos terapiji mijeloma značajno daju monoklonska antitela usmerena na antigene koji su normalno ispoljeni na mijelomskim ćelijama. Potencijalno terapeutsko mesto predstavljaju brojni antigeni uključeni u procese adhezije, signalne transdukcije i interakcije sa mikrosredinom koštane srži. Daratumumab (monoklonsko antitelo na CD38) i Elotuzumab (monoklonsko antitelo na CS1) su se pokazali kao veoma efikasni u pogledu stope postignutog terapijskog odgovora (ORR) kao i u pogledu trajanja remisije, pretretiranih relapsirajućih bolesnika, naročito u kombinaciji sa Lenalidomidom i Bortezomibom.

V Izazov- terapija relapsa bolesti

Biohemijski ili klinički relaps bolseti indikacija za otpočinjanje lečenja

Odgovor na inicijalnu terapiju trajao ≥12 meseci može se ponoviti inicijalni tretman

Odgovor na inicijalnu terapiju trajao <12 meseci promena terapijskog režima u skladu sa procenom stanja pacijenta

VI Izazov- postupci u "end of life" stadijumu

Kod nekih bolesnika ovaj stadijum može postojati od samog trenutka dijagnoze.

Fokus je na palijativnoj terapiji i kontroli simtoma bolesti

I u zaključku, hronološka starost, performans status i klinička procena su nedovoljni da karakterišu "frail" populaciju. GA je senzitivniji prediktor kliničkog ishoda i treba da bude deo svakodnevne kliničke prakse jer omogućava identifikaciju dve veoma značajne grupe starih pacijenata:

1. pacijenata dovoljno "fit" za optimalni tretman izbegavajući subdoziranje
2. " frail" pacijenta, izbegavajući pretretiranje i životno ugožavajuće komplikacije.

"Fit" pacijenti trebaju da budu lečeni punim dozama triplet kombinacija, a kod grupe "veoma fit" pacijenata može se razmotriti i ATMĆH. "Intermediate fitness" pacijenti imaju benefit od dupleta ili tripleta sa redukovanim dozama lekova. "Frail pacijenti mogu imati korist od dupleta sa odgovarajućom redukcijom

doza lekova ili čak palijativno suportivnih terapijskih pristupa. Stepen odgovora na hemioterapiju, naročito postizanje CR, korelira sa dužinom preživljavanja. Medjutim, postizanje dubokog stepena terapijskog odgovora ne sme biti po cenu velike toksičnosti kojom se narušava kvalitet života i veoma često, obzirom na dalji prekid terapije, i skraćuje preživljavanje starih "frail" pacijenata.Takva toksičnost bi zasenila svaki benefit CR

Cilj lečenja novodijagnostikovanih bolesnika sa multiplim mijelomom starijih od 65 godina i bolesnika koji nisu podobni za visokodoznu hemioterapiju i ATMĆH je poboljšanje ukupnog preživljavanja uz zadovoljavajući kvalitet života i minimalne hospitalizacije.

CILJANA ANTI-HER2 TERAPIJA KOD PACIJENTKINJA STARIJE ŽIVOTNE DOBI I HER2 POZITIVNIM KARCINOMOM DOJKE

Ivana Božović-Spasojević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Trastuzumab je humanizovano monoklonsko antitelo usmereno na HER2 receptor i čini standard u lečenju HER2 pozitivnog karcinoma dojke, kako ranog tako i metastatskog. Malo je dostupnih podataka o primeni anti-HER2 ciljane terapije kod pacijentkinja starije životne dobi. U objavljenim kliničkim studijama u kojima je ispitivana primena trastuzumaba bilo u adjuvantom ili metastatskom pristupu zastupljenost pacijentkinja starije životne dobi je niska i iz tako malog broja uključenih pacijentkinja nije moguće izvući jasne i čvrste dokaze o koristi primene trastuzumaba u ovoj populaciji. Sa druge strane više od 30% pacijentkinja sa dijagnozom karcinoma dojke je starije od 65 godina, s tim da je taj procenat i viši u razvijenim zemljama kod kojih je i životni vek opšte populacije duži. U uslovima limitiranih dokaza za primenu anti-HER2 terapije kod pacijentkinja starije životne dobi u kliničkoj praksi je prihvaćeno da određeni aspekti moraju biti pažljivo evaluirani poput pridruženih bolesti i konkomitantne medikacije, osetljivosti na toksične efekte i komplijansa.

Dostupni letaraturni podaci ukazuju da je karcinom dojke kod starijih pacijentkinja uobičajeno hormon receptor pozitivan i HER2 negativan. Međutim, iako podaci o prevalenci HER2 pozitivnog karcinoma dojke u starijoj životnoj dobi nedostaju, nedavno objavljeni podaci Nacionalne Onkološke Mreže (National Comprehensive Cancer Network) u Americi ukazuju da je 26% HER2 pozitivnog karcinoma dojke prisutno kod žena starijih od 60 godina. Sa druge strane nedavno objavljeni podaci SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Američke baze podata ukazuju da je smrtnost povezana sa adjuvantnim lečenjem kod starijih pacijentkinja a karcinom dojke bila niska. Zbog toga je danas generalno prihvaćeno da godine same po sebi ne trebaju da budu barijera za primenu agresivnijeg anti-tumorskog lečenja, s tim da su ciljevi lečenja ipak različiti kod starijih pacijentkinja gde kvalitet života, funkcionalna samostalnost i vanbolničko lečenje ima prednost u odnosu na preživljavanje bez bolesti koji je dominantni cilj lečenja kod mlađih pacijentkinja sa ranim karcinom dojke.

Primena anti-HER terapije u metastatskom pristupu poput lapatinib, pertuzumaba i T-DM1, koji čine standard u lečenju HER-2 pozitivnog karcinoma dojke, predstavlja poseban izazov što usled nedostatka podataka iz kliničkih studija što usled porasta broja pacijentkinja starije životne dobi i značajnog zdravstvanog problema.

ANTI-HER2 THERAPY IN ELDERLY BREAST CANCER PATIENTS

Ivana Bozovic-Spasojevic
Institute for Oncology and Radiology of Serbia

The biological characteristics of breast cancer appear to change with age. Most cases of invasive breast carcinoma in older women are estrogen receptor (ER) positive and HER2 negative. Data exist to suggest an association of HER2 positivity with poor clinical outcome, including possible hormone resistance. Currently a significant proportion of older women receive primary endocrine therapy in place of surgery due to co-morbidities, frailty and patient choice. Trastuzumab, an effective anti-HER2 therapy, given alone without chemotherapy, has not been proven as adjuvant therapy. Randomised trial data to support the use of trastuzumab without chemotherapy are lacking. Thus, whether for ER positive or ER negative variants, the management of HER2 positive invasive early primary breast cancer in older women continues to be a challenge to clinicians.

Targeting anti-HER-2 therapy, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab and T-DM1, is a standard therapy for metastatic HER-2-overexpressing breast cancer. But there are less data available related to those agents in elderly patients because they have been consistently underrepresented in clinical trials. However, the majority of breast cancer occurs in the expanding older population, becoming a significant health issue.

MELANOM / MELANOMA

TARGET TERAPIJA U METASTATSKOM MELANOMU

Suzana Matković
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd

Paradigma lečenja inoperabilnog, lokalno-uznapredovalog i/ili metastatkog melanoma dramatično je izmenjenja u poslednjih pet godina uvodjenjem u terapiju novih lekova medju kojima i tzv. target terapije. Na osnovu rezultata randomizovanih kliničkih studija, lekovi iz grupe target terapije koji su pokazali prednost u produženju OS, PFS i bolji RR su odobreni u lečenju ove grupe bolesnika od strane FDA i EMA i to: BRAF inhibitori-vemurafenib i dabrafenib, MEK inhibitor-trametinib dok je kombinacija BRAF i MEK inhibitora (dabrafenib+trametinib) odobrena od strane FDA.

Oko 50-60% bolesnika sa melanomom kože ima mutaciju BRAF gena i to onu koja je označena kao V600E. Vemurafenib i dabrafenib su selektivni BRAF inhibitori, dok je trametinib selektivni i veoma snažan inhibitor MEK proteina.

Preporuke Evropskog udruženja medikalnih onkologa nas upućuju na neophodnost testiranja BRAF mutacije (BRAFV600) kod inoperabilnog, lokalno-uznapredovalog i/ili metastatskog melanoma (inoperabilni klinički stadijum III i klinički stadijum IV). U slučaju da je BRAF mutacija negativna (BRAF wild type) poželjna su dodatna testiranja: NRAS, c-Kit itd, a sa ciljem optimizcije terapijskog tretmana ili uključivanja pacijenta u kliničke studije.

Izbor primarne, sistemske terapije uznapredovalog melanoma nije jednostavan. Uključuje analizu genskih mutacija, razmatranje tumorskog opterećenja, simptomatsku bolest i potrebe za brzom rezolucijom simptoma, ali i postojanje CNS metastaza. Pored target terapije pri izboru optimalne terapijske opcije treba uzeti u obzir i paletu lekova iz grupe imunoterapije, a uvek, kada su dostupne i uključivanje pacijenata u kliničke studije.

Ključne reči: melanom, BRAF mutacija, target terapija

TARGET THERAPY IN METASTATIC MELANOMA

Suzana Matkovic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Treatment of advanced melanoma (unresectable stage III or stage IV) has been modified in the last five years by introducing new drugs, with target therapy being one of them. Based upon results of randomized clinical trials, drugs from target therapy group have shown advantage in prolongation overall survival, progression free survival and better response rate compared to the standard therapy, and they have been approved by FDA and EMA: BRAF inhibitors-vemurafenib and dabrafenib, MEK inhibitors-trametinib and by only FDA combinations of BRAF and MEK inhibitors (dabrafenib+trametinib).

Around 50-60% patients with skin melanoma have a mutation BRAF gene, and it has been marked as V600E. Vemurafenib and dabrafenib are selective BRAF inhibitors whereas trametinib is also selective and very potent inhibitor of MEK protein.

ESMO clinical practice guidelines suggests that testing for BRAF mutation is mandatory in patients whit advanced disease (unresectable stage III or stage IV). In cases when BRAF mutation is negative (BRAF wild type) additional test are desired: NRAS, c-Kit etc., with a goal of optimizing therapy treatment or including the patient in clinical trials.

Choosing a primary, systemic therapy for advanced melanoma isn't simple. It includes analysis of gene mutation, taking in consideration of tumor burden, symptomatic disease and the need for a rapid resolution of symptoms, but also the existence of CNS metastases. Apart from target therapy, there is also a choice of drugs from immunotherapy group. When it is available patients should be included in clinical trials.

Key words: melanoma, BRAF mutation, target therapy

IN EXTENSO

Paradigma lečenja inoperabilnog, lokalno-uznapredovalog i/ili metastatkog melanoma dramatično je izmenjenja u poslednjih pet godina uvodjenjem u terapiju novih lekova medju kojima i tzv. target terapije. Zahvaljujući primeni novih lekova, jednogodišnje preživljavanje koje je do tada iznosilo oko 25% sa medijanom ukupnog preživljavanja (OS) od 6.2 meseca je značajno produženo. Na osnovu rezultata randomizovanih kliničkih studija odobreni su od strane Američke agencije za hranu i lekove (FDA) i Evropske agencije za lekove (EMA) lekovi iz grupe taget terapije i to: BRAF inhibitori-vemurafenib 2011.g. (FDA), 2013.g.(EMA) i dabrafenib 2013.g.(FDA, EMA), MEK inhibitor-trametinib 2013.g.(FDA), 2014.g. (EMA), kao i kombinacija BRAF i MEK inhibitora 2014.g. (FDA).

Razvoju novih lekova doprinela su saznanja o genetskim aleteracijama i intraćelijskim signalnim putevima koje su povezane sa progresijom melanoma. BRAF gen je deo Ras/Raf/MAPK intraćelijskog signalnog puta transdukcije i uključen je u normalni rast i preživljavanje ćelije.U slučaju BRAF mutacije nastaje hiperstimulacija koja za posledicu ima smanjenje apoptoze, povećanje matastatkog potencijala, invazivnost transformisanih ćelija melanoma i razvoj tumorske angiogeneze. Oko 50-60% bolesnika sa melanomom kože ima mutaciju BRAF gena označenu kao V600 E.

Lekovi iz grupe BRAF inhibitora blokiraju signalni put mutiranog BRAF gena odgovornog za proliferaciju ćelija melanoma dovodeći do apoptoze. Vemurafenib i dabrafenib su selektivni BRAF inhibitori koji su u kliničkim studijima faze 3 kod pacijenata sa BRAF mutiranim metastatskim melanomom pokazali značajnu prednost u odnosu na standardnu hemioterapiju dakabrazinom kako u pogledu brzine terapijskog odgovora, tako i poboljšanja objektivne stope terapijskog odgovora i produženja PFS-a i OS-a. Stoga su sa visokim nivom dokaza (I A) indikovani u lečenju pacijenata sa BRAF mutiranim inoperabilnim, lokalno-uznapredovalim i/ili metastatskim melanomom.Uz sve prednosti BRAF inhibitora u odnosu na standardnu mono ili polihemioterapiju ne sme se zanemariti bezbednosti i razvoj rezistencije. Najznačajniji neželjeni efekti vemurafeniba su: kožne promene- raš (49%), artralgija (39%), fatig (34%), fotosenzibilizacija (3%), ali i razvoj keratoakantoma kao prekancerozne promene kože (11%) i planocelularnog karcinoma (12-19%). Profil toksičnosti dabrafeniba veoma je sličan profilu toksičnosti vemurafeniba, medjutim pojava planoce-

lularnog karcinoma kože je registrovana u manjem procentu (6%), a češće je registrovana hiperpireksija (28%).

Neželjeni efekti koji se registruju pri primeni BRAF inhibitora nisu životno ugrožavajući i redje su visokog gradusa. Uz redovno praćenje pacijenta, prevenciju, rano otkrivanje i lečenje ne moraju imati veći uticaj na kvalitet života bolesnika uzevši u obzir i činjenicu da je terapija BRAF inhibitorima oralna i da se sprovodi u ambulantnim uslovima.Iako su neki podaci vezani za mehanizam nastanka rezistencije na BRAF inhibitore, bilo primarne ili sekundarne, poznati, još uvek su u toku ispitivanja ovog kompleksnog mehanizma.

Trametinib je jedan od novih lekova koji selektivno i snažno blokira MEK protein koji se

u intraćelijskom putu signalne transdukcije nalazi nishodno od BRAF gena dovodeći do prekida proliferacije malignih ćelija. Slično prethodno navedenim lekovima, u kliničkoj studiji faze 3 pokazao je značajno produženje PFS-a i veći procenat terapijskog odogovora u odnosu na standardnu hemioterapiju. Od neželjenih reakcija registrovanu su: kožne promene, diareja, edemi, malaksalost i hipertenzija. Trametinib nije indikovan za lečenje pacijenata koji su progredirali na prethodnu primenu BRAF inhibitora vemurafeniba.

Kombinovana primena BRAF i MEK inhibitora (dabrafenib+trametinib) odobrena je 2014.g. od strane FDA. Dosadašnji rezultati kliničkih studija u kojima je poredjena kombinacija dabrafenib+trametinib u odnosu na mono terapiju dabrafenibom ili vemurafenibom daju prednost kombinovanoj terapiji, ali je i zabeležen veći procenat neželjenih reakcija.

Preporuke Evropskog udruženja medikalnih onkologa (ESMO) nas upućuju na neophodnost testiranja BRAF mutacije kod pacijenata sa uznapredovalim melanomom (inoperabilni klinički stadijum III i klinički stadijum IV).

Izbor primarne, sistemske terapije melanoma nije jednostavan. Uključuje analizu genskih mutacija, razmatranje tumorskog opterećenja, ekstenzivnost bolesti i potrebu za brzom rezolucijom simptoma, ali i postojanje CNS metastaza. Pored target terapije pri izboru optimalne terapijske opcije treba uzeti u obzir i lekove iz grupe imunoterapije. Lečenje pacijenata sa inoperabilnim, lokalno-uznapredovalim i/ili metastatiskim melanomom target terapijom treba sprovoditi multidisciplinarno u ustanovama koje imaju iskustvo u primeni ovih lekova, a kada su dostupne, uvek treba razmotriti uključivanje pacijenta u kliničke studije.

INTERIM ANALIZA PODATAKA IZ REGISTRA ODBORA ZA MELANOM REPUBLIKE SRBIJE: KLINIČKO-PATOLOŠKE KARAKTERISTIKE I PROTOKOLI LEČENJA U ONKOLOŠKIM CENTRIMA

Kandolf-Sekulović L[1], Babović N[2], Milić N[3], Nikolin B[4], Vrbić S[5], Juškić K[1], Jevrić M[1], Ostojić N[1], Mijušković Ž[1], Dinić M[1], Cvetković Jordanov L[1], Vukanović T,[1], Todorović M[5], Tiodorović D[5], Nikolić D[6], Džodić R[1], Novaković M[7] i članovi Odbora za melanoma Srpskog lekarskog društva

[1]Medicinski fakultet,Vojnomedicinska akademija, Beograd, [2]Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, [3]Institut za medicinsku statistiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, [4]Institut za onkologiju Vojvodine, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, [5]Klinički Centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, [6]Kliničko-bolnički centar Bežanijska Kosa, [7]Klinički CentarSrbije

Uvod: Nacionalni registar za melanom Republike Srbije je formiran sa ciljem da unapredi registrovanje pacijenata obolelih od melanoma, imajući u vidu da epidemiološki registri često daju nepotpune podatke o kliničko-patološkim karakteristikama i protokolima lečenja metastatske bolesti, što je i cilj ove studije.

Materijal i metode: Registar za melanom (e-melanom) je formiran od strane Intersekcijskog odbora za melanom Srpskog lekarskog društva, prema zakonskoj proceduri i nakon dozvole nadležne službe Poverenika za informacije od javnog značaja i zaštitu podataka o ličnosti. Sadrži podatke o epidemiološkim varijablama koje su definisane uz pomoć epidemiologa Instituta za javno zdravlje "Milan Jovanović Batut", kao i detaljne kliničke podatke o faktorima rizika, inicijalnoj dijagnozi, lečenju i toku bolesti. Epidemiološki podaci su prenosivi u Centralni onkološki registar Republike Srbije i Onkološki registar Vojvodine. Koncept registra je zasnovan na složenom objedinjavanju različitih izvora i specifičnih podataka, sa namerom da obezbedi korisnu i prihvatljivu integrisanu analizu kroz lako upotrebljiv, interaktivan istraživački pristup. U ovoj studiji je prikazana interim analiza podataka o kliničko-patološkim karakteristikama i načinima lečenja melanoma za 2014. I 2015. godinu.

Rezultati: Tokom 2014. i 2015. godine je u pet onkoloških centara lečeno ukupno 1853 pacijenata, 970 muškaraca i 868 žena. Prosečna starost je bila 62 godine (11-93), 41.2% pacijenata je bilo mlađe od 60 godina. U ovom periodu je bilo 792 novootkrivenih pacijenata (53.1% muškaraca, 46.9% žena, 16.8% mlađih od 40 godina). Najčešći kliničko-patološki tipovi su bili SSM (53%) i NM (29.3%). Prosečna Breslow debljina je bila 2.4 mm (0.1-75 mm), kod 50.9% pacijenata sa ulceracijom. Tokom 2014/2015 godine je biopsija limfnog čvora stražara učinjena kod 44.7% pacijenata. Klinički stadijum na dijagnozi bio je: niskorizični IA stadijum kod 20.2% pacijenata, melanom srednjeg rizika (IB, IIA, IIB) kod 49%, visokorizičan (IIC) lokalizovan melanom kod 14.25%. Metastatski III stadijum melanoma je imalo 10% pacijenata, dok je 1.75% pacijenata bilo u IV stadijumu bolesti. IV stadijum melanoma je tokom ove dve godine otkriven kod 260 registrovanih pacijenata (procenjenih 75% svih pacijenata sa metastatskim melanomom u Srbiji). Prosečna starost je bila 63 godine, 41% su bili pacijenti mlađi od 60 godina. Zbog ograničenog pristupa kliničkim studijama i inovativnim lekovima, 67% pacijenata je lečeno dakarbazinom, 19% polihemioterapijom, target terapijom BRAF ili kombinovanim BRAF+MEK inhibitorima 11.3%, imunoterapijom 1.2%. Pojedini pacijenti lečeni su inovativnim lekovima u okviru kliničkih studija u inostranstvu, a manje od 10% kroz programe iz samilosti u Srbiji (dabrafenib i trametinib) ili jednu kliničku studiju proširenog pristupa leku (vemurafenib). Na osnovu prethodnih podataka i podataka dobijenih iz registra "e-melanom", može se zaključiti da se u Srbiji godišnje leči 170 pacijenata sa metastatskim melanomom.

Zaključak: Rezultati ove analize ukazuju na neophodnost implementacije nacionalnih kliničkih registara u cilju bolje analize protokola lečenja. Veliki procenat melanoma visokog rizika u trenutku postavljanja dijagnoze ukazuje na potrebu za boljom prevencijom i načinima lečenja, kao i uvođenjem inovativnih lekova u ovaj deo Evrope.

INTERIM ANALYSIS OF DATA FROM THE SERBIAN MELANOMA GROUP REGISTRY: CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT PATTERNS IN SERBIAN ONCOLOGY CENTERS

Kandolf-Sekulovic L[1], Babovic N[2], Milic N[3], Nikolin B[4], Vrbic S[5], Juskic K[1], Jevric M[1], Ostojic N[1], Mijuskovic Z[1], Dinic M[1], Cvetkovic-Jordanov L[1], Vukanovic T[1], Todorovic M[5], Tiodorovic D[5], Nikolic D[6], Dzodic R[1], Novakovic M[7] and members of the Serbian Melanoma Group

[1]Medical faculty, Military Medical Academy, Belgrade, [2]Institute of oncology and radiology of Serbia, Medical Faculty, University of Belgrade, [3]Institute of medical statistics, Medical faculty University of Belgrade, [4]Institute of oncology of Vojvodina za onkologiju Vojvodine, Medical faculty University of Novi Sad, [5]Clinical Center Nis, Medical faculty, University of Niš, [6]Clinical-hospital center Bežanijska Kosa, Medical faculty University of Belgrade, [7]Clinical Center of Serbia

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

Materials and Methods: Melanoma registry "e-melanom" 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.

Results: In year 2014 and 2015 1853 patients were treated 970 males, 868 females. Median age was 62 (11-93), 41.2% patient were younger then 60 years. The most frequent clinicopathological types were SSM (53%) and NM (29.3%). Median Breslow thickness was 2.4 mm (0.1-75 mm), 50.9% was ulcerated. Sentinel lymph node biopsy was performed at diagnosis in 44.7% of patients. Clinical stages were as follows: low risk IA melanoma in 20.2%, intermediate risk (IB, IIA, IIB) in 49%, stage IIC in 14.25%. Metastatic stage III melanoma was found on diagnosis in 10% of patients and stage IV at diagnosis in 1.75%. Metastatic stage IV melanoma was diagnosed during these 2 years in 260 registered patients which corresponds to 75% of all metastatic melanoma patients in Serbia. Median age was 63 years, 41% were younger then 60 years. Due to the restricted access to the clinical studies, lack of registration and reimbursment of innovative medicines, patients were treated with dacarbazine in 67% of patients, polychemotherapy in 19%, targeted therapy with BRAF or BRAF+MEK inhibitor combination in 11.3% and immunotherapy in 1.2%. Individual atients treated with innovative therapies where treated within clinical studies abroad and less than 10% in compassionate use (dabrafenib and trametinib) and expanded access programs (vemurafenib). Based on previous data and data registered in e-melanoma registry there are 170 patients with metastatic melanoma treated per year in Serbia.

Conclusion: The results of this study point out to the necessity of implementation of national clinical registries for better analysis of treatment patterns. Large percentage of high risk melanoma at diagnosis point out to the necessity of better prevention and treatment patterns to the large unmet need for innovative medicines in this part of Europe.

ANALIZA ODNOSA CENE I EFIKASNOSTI INOVATIVNIH LEKOVA U TERAPIJI METASTASKOG MELANOMA

Lidija Kandolf Sekulović
Intersekcijski odbor za melanoma, sekretar
Klinika za kožne i polne bolesti, Medicinski fakultet, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Poslednjih godina postignut je veliki napredak u lečenju metastatskog melanoma uvođenjem inhibitora tirozin kinaza (BRAF, MEK) i imunoterapije sa značajnim uticajem na ukupno preživljavanje pacijenata. Četvrti stadijum metastatskog melanoma nije pogodan za hirurško lečenje i postoji rezistentnost na primenu hemioterapije te se standardna hemioterapija smatra palijativnim vidom lečenja jer ne postoje podaci koji dokazuj njen efekta na ukupno preživljavanje pacijenata sa metastatskim melanomom. Ukupno preživljavanje pacijenata sa metastatskim melanomom koji su lečeni standardnom monohemioterapijom dakarbazinom (DTIC) je 6-9 meseci, a pokazano je da polihemioterapija nije superiornija u odnosu na monohemioterapiju prema podacima iz studija iz 20. veka. Nedavna analiza podataka o preživljavanju iz poslednjih kliničkih studija i njihovo poređenje u odnosu na standardnu hemioterapiju je pokazala da je jednogodišnje preživljavanje kod pacijenata lečenih hemioterapijom 42%, dok kombinacija sa BRAF i MEK inhibitorima povećava na 74.5%, a sa anti-PD1 imunoterapijom na 71.9%. U istoj studiji, jednogodišnje preživljavanje sa imunoterapijskim agensom ipilimumabom je neznatno bolja u odnosu na hemioterapiju (50.1% vs. 42%), ali za razliku od hemioterapije koja ima kratkotrajan terapijski odgovor, ipilimumab može kod 20% pacijenata da postigne trajniji odgovor od 5 i više godina. Na osnovu najnovijih podataka prezentovanih na Kongresu ASCO 2016, anti-PD1 imunoterapija sa pembrolizumabom kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni omogućava preživljavanje od 32,2 meseca i 24.4 meseci ukoliko se primeni kao druga linija terapije. Takođe je primećeno da je odgovor sa anti-PD1 terapijom dugotrajniji – nakon 2 godine 73% ispitanika je i dalje u remisiji, a nakon 36 meseci u remisiji je 57% ispitanika. Slični podaci su uočeni za kombinaciju BRAF + MEK inhibitorima gde određeni procenat pacijenata ima dugoročan odgovor na primenjenu terapiju.

Međutim, efikasnost ovih vidova lečenja je povezana sa njihovom visokom cenom, ali i mali broj kvalitetnih analiza njihove ekonomičnosti koje je teško porediti s obzirom na korišćenje različitih metoda i komparatora. Neke studije potvrđuju isplativost BRAF inhibitora u odnosu na dakarbazin, kao i ipilimumaba u odnosu na suportivnu negu i pembrolizumaba kao druge linije terapije nakon progresije na terapiju ipilimumabom. Druge studije su pokazale da je vemurafenib isplatljiviji u poređenju sa dabrafenibom, dok su druge studije došle do suprotnih zaključaka, a rezultati variraju među zemljama. Još jedna studija je pokazala da je kombinacija dabrafenib-trametinib ima bolji odnose cene i efikasnosti nego kombinacija nivolumab-ipilimumab. Takođe postoji studija koja je zaključila da dakarbazin ima najbolji odnos cene i isplativosti u odnosu na monoterapiju BRAF inhibitorom, ali ova studija nije uzela u obzir dugotrajno praćenje pacijenata lečenih inovativnim lekovima. Jedan od najtemeljnijih procesa za procenu isplativosti lekova odvija se u okviru Nacionalnog zdravstvenog sistema (NIH) u Velikoj Britaniji. Od septembra 2016, vemurafenib, dabrafenib+trametinib, nivolumab i pembrolizumab dostupni su u okviru osnovnog zdravstvenog osiguranja u Velikoj Britaniji, nakon što su odobreni od strane tela za ocenu kliničke vrednosti i odnosa cene i efikasnosti (NICE), što ukazuje na njihou pozitivnu procenu za ove lekove, makar u Velikoj Britaniji. Najznačajniji parameter u svakoj analizi je sa jedne strane cena leka, a sa druge strane platežna moć finansijera zdravstvene zaštite. U tom smislu, neophodni su pregovori vezani za cenu lekova interesnih grupa kako bi se omogućilo da ove terapijske opcije, koji su nesumnjivo efikasne u lečenju pacijenata sa metastatskim melanomom budu dostupne u Srbiji,.

COST EFFECTIVENESS ANALYSES OF INNOVATIVE TREATMENTS FOR METASTATIC MELANOMA

Lidija Kandolf Sekulovic

Serbian Melanoma Group Secretary
European Association of Dermatologic Oncology Board member
Interdisciplinary Melanoma team, Department of Dermatology, Medical Faculty, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Tremendous breakthrough in the treatment of metastatic melanoma is evident in the past years with the introduction of kinase inhibitors and immunotherapy with impressive effects on patients' overall survival. Overall survival of patients with metastatic melanoma treated with standard DTIC monochemotherapy is 6-9 months. Based on latest data presented at ASCO, anti-PD1 immunotherapy with pembrolizumab enabled survival of 32.2 months for treatment naïve patients and 24.4. months in the second line therapy. Also, it was noted that response to anti-PD1 therapy lasts long – at 2 years 73% of responders are still in response, in 36 months 57% of responders are still in response. Similar figures were also found for BRAF+MEK combination treatments, where a proportion of patients have long-lasting responses.

However, the effectiveness of these treatment comes with their high cost, and there is a number of analyses of their cost-effectiveness, which are hard to compare since they are using different methods and different comparators. There are studies that confirm the cost-effectiveness of BRAF inhibition versus dacarbazine, as well as ipilimumab vs. best supportive care and pembrolizumab in second-line treatment after ipilimumab failure. Some studies found out that vemurafenib is more cost-effectve than dabrafenib, and another study found completely the opposite, and results vary between countries. Another study found out that dabrafenib-trametinib combination is more cost-effective than combination of nivolumab-ipilimumab. There is also one study that concluded that dacarbazine is the most cost-effective drug, but these studies did not take into account durable responses that are observed with these medicines. One of the most rigorous process for evaluation of cost effectiveness of medicines is developed within NIH system in United Kingdom. As of September 2016, vemurafenib, dabrafenib+trametinib, nivolumab and pembrolizumab are reimbursed in UK, since NICE approved all of these treatments, ponting out to the unquestionable positive opinion on cost-effectiveness of these medicines, at least in the UK. The most important parameter in every analysis is the price of the medication and willingness-to-pay threshold of the payers. Indivudual price negotiations between stakeholders would be necessary to increase the availability of these treatments in Serbia, that have unquestionable benefit for metastatic melanoma patients.

NOVINE U LEČENJU KARCINOMA DOJKE, KOLOREKTALNOG, OVARIJALNOG I KARCINOMA PLUĆA - ASCO 2016 ODABRANI SAŽECI / NOVELTIES IN THE TREATMENT OF BREAST, COLORECTAL, OVARIAN AND LUNG CARCINOMA - ASCO 2016 SELECTED ABSTRACTS

NOVINE U HER 2 POZITIVNOM, HORMON ZAVISNOM I „TRIPLE" NEGATIVNOM KARCINOMU DOJKE

Zorica Tomašević[1]

[1]*Institut za onkologiju radiologiju Srbije*

Karcinom dojke (BC) je kompleksno maligno oboljenje sa razilčitim biološkim karakteristikama, od kojih su neke prepoznate kao terapijske mete. Kontinurirano praćenje novih informacija je imperativ i za svakodevnu kliničku praksu Ukratko će biti izneti neki od najvažnijih podaka sa ovogodišnjeg ASCO kongresa.

Broj bolesnica **premenopauznih bolesnica sa hormonski zavisnim (HR+) BC** stalno raste u većem delu sveta. U adjuvantnom lečenju tih bolesnica ima nekoliko važnih novina i dilema koje se odnose na: izostavljanje hemioterapije (HT) kod selektovanih bolesnica; produženu endokrinu terapiju tamoksifen (TAM) tokom 10 godina; TAM sa ovarijalnom supresijom (OS) tokom 5 godina; inhibitori aromataze (AI) sa OS; očuvanje fertilne funkcije, primena LHRH agonista tokom primene hemioterapije u cilju očuvanja ovarijalne funkcije, neželjeni efekti hormonske terapije; uticaj gojaznosti na manju efikasnost adjuvantne primene AI.

Rezistencija HR+ BC na endokrine terapijske opcije je ogroman problem, koji pokušava da se prevaziđe primenom novih terapijskih opcija. Mete na koje deluju novi targeted agensi su intraćelijski signalni putevi, čijom blokadom može da se ostvari, bar privremeno, reverzija rezistencije na endokrinu terapiju. Specifična toksičnost ovih agenasa zahteva posebnu pažnju.

Prirodni tok **HER2 3+ BC**, definitivnno je promenjen uvođenjem anti-HER2 terapije, čiji se spektar proširuje uvođenjem novih terapijskih opcija, uključujući monoklonska antitela na HER2 konjugate sa HT molekulama, ali i nove peroralne, male, tirozin kinaza inhibitore koji efikasno blokiraju intraćelijski deo HER2 receptora

Lečenje **triple negativnog BC** je poseban problem u kome je do nedovano bilo vrlo malo pomaka i novih lekova. Nove terapijske opcije biće ukratko prezentovane.

Ključne reči: Hormonski zavistan karcinom dojke; Rezistencija na endokrinu terapiju; HER2 3+ karcinom dojke

NEWS IN TREATMENT OF HER 2 POSITIVE, HORMONE-DEPENDENT AND „TRIPLE" NEGATIVE BREAST CARCINOMA

Zorica Tomasevic[1]

[1]*Institute for onkology and radiology of Serbia*

Breast cancer (BC) is a complex malignancy with a different biological characteristics, some of which are identified as therapeutic targets. Continuous education about new achievent is imperative and some of the most important data from this year's ASCO Congress.will briefly present

Number of patients **premenopausal patients with hormone-dependent (HR) BC** continuously growing in many parts of the world. In the adjuvant treatment of these patients there are several important

news and dilemmas relating to: omission of chemotherapy (HT) in selected patients; extended endocrine therapy is tamoxifen (TAM) during 10 years; TAM with ovarian suppression (OS) for 5 years; aromatase inhibitors (AI) with OS; preserve childbearing functions, LHRH agonists during chemotherapy in order to preserve ovarian function; side effects of hormone therapy; the impact of obesity on the lower efficiency of of adjuvant AI

Resistance HR BC to endocrine treatment options is a huge problem that is attempt to overcome with new therapeutic options. New targets are focused on blocking the intracellular signaling pathways, allowing at least for a while, reversion of resistance to endocrine therapy.Specific toxicity of these agents require special attention in the treatment

The natural course of HER2 3+ BC, has been changed by introducing anti-HER2 therapy whose range extends the introduction of new treatments that will be briefly presented.

The treatment of **triple negative BC** is a particular problem and very little progress has been done until recently, and new drugs. will be briefly presented.

Key words: Hormone-dependent breast cancer; Resistance to endocrine therapy; HER2 3 breast cancer

IN EXTENSO

Novine i dileme u lečenju premenopauzalnih bolesnica sa ranim endokrino zavisnim karcinomom dojke

Najveći procenat bolesnica sa karcinomom dojke, a pogotovo sa hormonski zavisnim karcinomom dojke (BC), dijagnostikuje se u postmenopauzi. Ipak, poslednjih decenija uočen je kontinuirani porast broja premenopauzalnih bolesnica sa hormonski zavisnim (HR+) BC te se stmatra da oko 20% bolesnica sada pripada ovoj kategoriji. Izraženo u apsolutnim brojevima, to je, samo u SAD oko 50.000 novodijagnostikovanih bolesnica godišnje. U ostalim zemljama, a pogotovu u Africi i nekim zemljama Azije, procenat premenopauzalnih bolesnica je još značaniji.

Dijagnoza u ranijem starosnom dobu, uvek je povezivana sa lošijim ishodom bolesti, pogotovo kod bolesnica sa HR+ BC jer te bolesnice češće imaju visoko proliferativne karcinome, uglavnom luminal B tipa, sa visokom ekspresijom markera za stem cell ćelije i prisustvom drugih značajnih mutacija (npr. GATA) koji se vezuju za agresivnost bolesti, a koje obično ukazuju i na rezistenciju na endokrinu terapiju.

Sve te karakteristike i prognoza su u suprotnosti sa prognozom postmenupauznih bolesnica sa HR+BC.

Premenopauzalne bolesnice imaju i probleme specifične za tu starosnu podgrupu, pre svega kod bolesnica koje žele da očuvaju fertilnu funkciju, koja može biti oštećena zbog primene hemioterapije, ali i zbog višegodišnjeg endokrinog lečenja.

U adjuvantnom lečenju te podgrupe bolesnica ima nekoliko važnih novina i dilema koje se odnose na: izostavljanje hemioterapije (HT) kod selektovanih bolesnica; produženu endokrinu terapiju tamoksifen (TAM) tokom 10 godina; TAM sa ovarijalnom supresijom (OS) tokom 5 godina; inhibitori aromataze (AI) sa OS; LHRH agonisti tokom primene hemioterapije u cilju očuvanja ovarijalne funkcije, neželjeni efekti hormonske terapije; uticaj gojaznosti na manju efikasnost adjuvantne primene AI.

Tamoksifen je godinama suverena terapijska opcija kod premenopauzalnih bolesnica, koji se sada može primeniti tokom 5 ili 10 godina, sa ili bez OS, koja se može kombinovati i sa primenom inhibitora aromataze tokom 5 godina. Razlike između navedenih terapijskih opcija su relativno male ali značajne sa aspekta efikasnosti.

Sve navedene opcije imaju i različit profil neželjenih efekata što se takođe mora uzeti u obzir. S druge strane, prema nekim istraživanjima premenopauzalne bolesnice imaju značajno manju komplijansu, te samo oko 50% bolesnica uzima tamoksifen tokom 5 godina. Taj podatak je veoma bitan, i treba ga proveravati na kontrolnim pregledima za sve bolesnice.

Tamoksifen (TAM) vs inhibitori aromataze (AI)

Kod postmenopauzalnih bolesnica primena AI je uglavnom sve češće primenjivana terapijska opcija u odnosu na TAM.

S obzirom na bolji ishod lečenja, ova terapjska opcija ispitivana je i kod premenopauzalnih bolesnica, u kombinaciiji sa ovarijalnom supresijom, a finalni rezultati ABCSG-12 nje potvrdila razliku u DFS između

TAM i AI (anastrozola)+LHRH agonista, dok je ukupno preživljavanje bilo lošije ukod bolesnica lečenih primenom AI. U ovoj studiji endokrino lečenje primenjivano je tokom 3 godine. Ti rezultati su pokrenuli ozbiljne debate o sigurnosti primene AI kod premenopauzalnih bolesnica, ali su rezultati drugih studija (SOFT i TEXT) došli do drugačijih zaključaka. U te studije uključeno je oko 4700 premenopauzalnih bolesnica, a randomizacija je vršena na TAM ili egzamestan uz OS, tokom 5 godina. Oko 50% bolesnica primalo je I adjuvantnu hemioterapiju, a 40% imalo je pozitivne aksilarne limfatike.Rezultati su ukazali na 28% smanjenja rizika za relaps bolesti ukoliko je u terapijskoj grani primenjen egzamesten (91.1% vs 87.3%, p<0.001) ali bez uticaja na ukupno preživljavanje.

Moguće objašnjenje razlike iz ove dve studije, pored različitog broja uključlenih bolesnica, neki su videli i u tome što je oko 30% bolesnica iz ABCSG-12 studije spadalo u kategoriju gojaznh ili preterano gojaznih, a pretpostavka je da kod tih bolesnica postoji nekompletna estrogena blokada primenom AI pa čak i primenom LHRH agonista. Zbog toga je komentarisano da je kod bolesnica sa visokim BMI možda efikasnija radiološka ili hirurška kastracija u odnosu na LHRH agoniste.

I pored dilema koje su ove studije izazvale, dodatni benefit rezulatata dobijen je u podatku da je oko 50% bolesnica lečeno samo endokrinom terapijom (uglavnom niskog rizika za relaps),i da su imale odličan ishod lečenja, bar tokom prvih 5 godina praćenja (DFS 93%). Kako je relaps bolesti najčešći baš u prve dve, tri godine lečenja, verovatnoća da bi hemioterapija doprinela boljem ishodu je mala.

TAM 5 vs 10 godina

Odavno je prepoznato da endokrino zavisni tumori imaju sklonost ka kasnim relapsima, zbog čega je produženje endokrine terapije logičan korak, što je i potvrđeno na osnovu rezultata studija ATLAS I aTTom. Pozitivan rezultat potvrđen je bez obzira na menopauzalni status, te je ova terapijska opcija sve češće primenjivana širom sveta, mada još uvek nije jasno kod kojih bolesnica bi to bila izričito indikovana terapija. Novi genomski testovi kao što su Prosigna i Endopredict ispitivali su ovu dilemu, a prema tim rezultatima, samo 2,4% bolesnica koje su na osnovu genomskih testova svrstane u grupu sa niskim relapsom, imalo je relaps nakon 5 godina endokrine terapije dok je 17,5 % bolesnica iz grupe sa visokim rizikom imalo relaps bolesti. Na osnovu rezultata tih ispitivanja izgleda da je primena TAM tokom 10 godina kod bolesnica sa niskim rizikom verovatno ima mali doprinos, ali kod bolesnica sa visokim rizikom to je izuzetno povoljna terapijska opcija.

Neželjeni efekti endokrinog lečenja

Pored valunga (nešto više kod TAM) koji su tipični za sve antiestrogene opcije, problem pričinjavaju depresija i uticaj na kognitivne sposobnosti (tačna učestalost i testovi procene još uvek dubiozni), poremećaj seksualne funkcije, (vše izražena kod primene AI) negativan uticaj na koštani metabolizam ali i potencijalno loš uticaj na kardiovaskularnu funkciju. Iako se ovo poslednje neželjeno dejsto ređe viđa kod premenopauzalnih bolesnica, u SOFT studiji je 23,3% bolesnica lečenih i primenom LHRH agonista imale hipertenziju u odnosu na 17,2% bolesnica koje nisu primale LHRH agoniste. Tromboza i embolije registrovane su kod 2,2% bolesnica koje su imale bilo koju varijantu OS uz TAM u odnosu na 1% onih koje su lečene primenom AI+OS.

Trudnoća nakon lečenja endokrino zavisnog karcinoma dojke

Da li trudnoća može imati negativan uticaj kod ove podgrupe bolesnica, još uvek je dubiozna tema. Prema nedavnom ispitivanju, oko 40% onkologa smatra da trudnoća, naročito u prve dve godine od dijagnoze, može povećati rizik od relapsa bolesti. S druge strane,u studiji kojaje publikovana 2014 godine,ispitano je 600 premenopauzalnih bolesnica, od kojih je 50% izjavilo da ih brine mogući gubitak fertilne funkcije.

Ovo izuzetno važno pitanje je i dalje ostalo u okvirima kontroverzi, jer predhodna ispitivanja nisu mogla da budu adekvatno sprovedena, zbog nedostatka podatka o estrogenim receptorima.

Ipak, 2013. godine, publikovani su rezultati velike multicentrične studije, u kojoj su izneti rezultati poređenja definitivnog ishoda lečenja nakon dugotrajnog praćenja,između 333 bolesnice koje su imale trudnoću nakon dijagnoze HR+BC i 874 bolesnice koje nisu imale trudnoću.

Primarni cilj studije bilo je petogodišnje preživljavanje kod bolesnica sa estrogen + BC sa i bez trudnoće nakon dijagnoze (194 bolesnice koje su imale trudnoću i 492 bolesnice koje nisu imale trudnoću). Ovi rezultati nisu ukazali da postoji razlika u petogodišnjem preživljavanju kod bolesnica sa estrogen+ BC sa ili bez trudnoće nakon dijagnoze (HR 0.91; 95% CI, 0.67–1.24; p = .55) Kao sekundarni cilj ispitano je vreme do relapsa kao i ukupno preživljavanje kod bolesnica sa estrogen negativnim BC između podgrupa bolesnica

koje su imale trudnoću nakon dijagnoze i koje nisu imale trudnoću nakon dijagnoze, i takođe nije uočena nikakva razlika .

Rezultati su intepretirani tako da je uticaj trudnoće irelevantan na ishod bolersti bez obzira na receptorski status primarnog tumora. U ovoj studiji oko 30% bolesnica izabralo je prevremeni prekid trudnoće, ali je pokazano da ni ovo nema uticaja na definitivni ishod a taj rezultat je intepretiran tako da prekid trudnoće ne treba savetovati kao obaveznu terapijsku opciju, ukoliko bolesnica želi da sačuva trudnoću.

Ipak, sve češće primenjivana dugogodišnja endokrina terapija, i tokom jedne decenije ima značajan uticaj na sve navedene dileme, jer tokom terapije bolesnica najčešće uđe u ireverzibilnu menopauzu.

Zato je privremeni prekid endokrinog lečenja, da bi se ostvarila trudnoća, a zatim nastavilo sa endokrinim lečenjem, sve češće počelo da se pominje kao opcija za bolesnice koje žele trudnoću.

Ipak, ovo može da bude opcija kod selektovanih bolesnica sa niskim rizikom od relapsa bolesti.

Bolesnica mora biti informisana, da je ovo još uvek nedovoljno ispitano.

Jedna internacionalna studija (POSITIVE) započeta je pre nekoliko meseci, sa osnovnim ciljem da se vidi da li privremeni prekid endokrinog lečenja radi ostvarivanja trudnoće, a zatim nastavak endocrine terapije može da ima negativan uticaj na definitivni ishod lečenja kod bolesnica sa estrogen + BC koje žele trudnoću.Studijkim protokolom predviđeno je da se endokrina terapija sprovodi najmanje toko 18-30 meseci, a bolesnice sa očuvanom ovarijalnom funkcijom, ukoliko žele mogu prekinuti lečenje tokom 2 godine, ostvariti trudnoću, dojiti ukoliko žele, a zatim nastaviti sa endokrinim lečenjem. do ukupnog trajanja 5-10 godina. Očekuje se da će biti uključeno oko 500 premenopauzalnih bolesnica sa estrogen +BC.

Asistirana reprodukcija pre i posle početka primene hemioterapije

To je opcija tokom koje se neposredno nakon dijagnoze estrogen+ BC, kod premenopauzalnih bolesnica koje žele da očuvaju fertilnu funkciju, stimuluše ovarijalna funkcija radi krioprezervacije oocita ili embriona. Ovaj postupak prihvaćen je u nekim vodičima, ali i dalje postoji nekoliko zabrinjavajućih aspekata ovih procedura.

Pre svega, da bi se procedura sprovela na pravi način, mora da se čeka početak menstrualnog ciklusa, što dovodi do odlaganja primene hemioterapije nakon hirugije od najmanje 3 nedelje kod mnogih bolesnica a taj interval je važan.Činjenica je da prilikom tih procedura dolazi do značajnog, iako kratkotrajnog skoka vrednosti estradiola, što može imati štetan efekat na estrogen zavisne BC. Zato se razmatra mogućnost istovremene primene letroziola da bi se smanjio skok estradiola. Kod 131 bolesnice koje su prošle kroz ovu proceduru, uspešni transfer embriona izvršen je kod 40 bolesica, nakon prosečno 5,2 godine od krioprezervacije embriona, sa 45% živorođene dece, bez registrovanih kongenitalnih malformacija kod 25-toro dece praćenih tokom prosečno 40 meseci.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, često se javljaju bolesnice koje nakon završene adjuvantne hemioterapije .žele da pokušaju sa asistiranom reprodukcijom.

Ipak, rezultati koji su publikovani, publikovani su na malom uzorku bolesnica (25 bolesnica prošlo kroz proceduru i poređeno sa 170 bolesnica koje nisu imale asistiranu reprodukciju). U te dve male podgrupe bolesnica nije bilo razlike u definitivnom ishodu bolesti 4,5 godine nakon asistirane reporduкcije , a 50% je imalo estrogen + BC.

Primena LHRH agonista tokom primene hemioterapije u cilju očuvanja fertilne funkcije

Postoji nekoliko studija sa kontroverznim rezultatima. U nekim studijama (POEMS PROMISE) rezultati su ohrabrujući. Nedavno publikovana meta anliza ukazala je da postoji veća šansa ostvarivanja trudnoće, mada su apsolutni brojevi i dalje veoma mali (33 trudnoće nakon primene LHRH analoga tokom hemioterapije vs 19 kod bolesnica koje nisu primale LHRH analoge tokom hemioterapije).

Zaključak: Lečenje premenopauzalnih bolesnica sa estrogen+BC ostaje terapijski izazov. Odluku o eventualnoj trudnoći i metodama očuvanja fertilne funkcije koje neće kompromitovati definitivni ishod lečenja i dalje je teško preporučiti. Bolesnice motivisane za očuvanje fertilne funkcije treba da budu obaveštene o svim za sada poznatim aspektima ovog problema.

PREDIKCIJA PONOVNOG JAVLJANJA BOLESTI I REZISTENCIJE KOD KARCINOMA DOJKE

Radmila Janković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd

Molekularni biomarkeri imaju sve važniju ulogu u prepoznavanju pacijenata obolelih od kancera sa različitim prognostičkim ishodom kao i u predviđanju odgovora na hemoterapiju. Molekularni eseji koji targetuju ove biomarkere sve više se koriste u odlučivanju o vrsti terapije kod pacijentkinja sa karcinomom dojke. Analiza genske ekspresije omogućila je identifikovanje molekularnih subtipova karcinoma dojke sa različitom prognozom bolesti. Multigenski testovi su danas u rutinskoj upotrebi za procenu rizika od recidiva u ranim stadijumima karcinoma dojke. Zbog složenosti analiza, multigenski testovi su do sada u velikoj meri bili ograničeni na referentne centralne laboratorije. Poslednjih godina ukazuje se potreba za razvićem jednostavnijih testova koje je moguće primeniti u lokalnim laboratorijama što bi znatno smanjilo čekanje na rezultat a samim tim omogućilo i optimalnije lečenje pacijenta.

Prosigna prognostički genski esej i EndoPredict test su primeri ovih novih testova, koji se ubrzano implementiraju u kliničku praksu. Prosigna test meri ekspresiju 50 gena u cilju procene rizika od pojave udaljenog relapsa kod postmenopauznih žena sa pozitivnim hormonskim receptorima, 5 do 10 godina nakon dijagnoze i 5 godina nakon hormonske terapije. EndoPredict test se koristi za predviđanje rizika od udaljenog relapsa kod ranih stadijuma hormon receptor pozitivnih, HER2-negativnih karcinoma dojke koji su lli bez zahvaćenih limfnih čvorova li imaju do tri pozitivnih limfnih čvorova.

Uprkos svojim ograničenjima, evidentno je da multigenski prognostički eseji dodaju nove značajne informacije klasičnim klničko patološkim faktorima kao što su veličine tumora, zahvaćenost limfnih čvorova status i histološki gradus.

Ključne reči: karcinom dojke, genski eseji, prognostički faktori

PREDICTION OF RELAPSE AND RESISTANCE IN BREAST CANCER

Radmila Jankovic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade

Molecular biomarkers have played an increasingly important role in identifying cancer patients with different prognostic outcomes and in predicting response to chemotherapy. Molecular assays targeting these biomarkers are now employed to help guide treatment decisions in breast cancer. Gene expression analysis has helped identify distinct molecular signatures in breast cancer that have different prognostic outcomes. Multigene assays are now routinely used in clinical practice to assess risk of recurrence in early stage breast cancer To date, breast cancer multigene clinical assays have been largely limited to central reference laboratories due to the complexity of performing the test. However, development of new assays with a simplified workflow is required to move these multigene expression tests into the local laboratories, where a shorter turnaround time will benefit active patient care.

Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and EndoPredict test are examples of those new assays, rapidly implementing in clinical practice. The Prosigna assay looks at the activity of 50 genes to estimate the risk of distant recurrence of hormone-receptor-positive breast cancer from 5 to 10 years after diagnosis and 5 years after of hormonal therapy treatment in postmenopausal women. The EndoPredict test is used to predict the risk of distant recurrence of early stage, hormone receptor positive, HER2-negative breast cancer that is either node-negative or has up to three positive lymph nodes.

Despite their limitations, there is growing consensus that multigene prognostic gene signatures provide standardized, complimentary information to routine pathological variables including tumor size, nodal status and histologic grade.

Key words: breast cancer, gene assays, prognostic factors

NOVINE U LEČENJU KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Zoran Tomašević
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

103: Pembrolizumab u MSI-H metastatskom CRC (Le i sar.)

Primena anti PD-1 antitela dovodi do regresije "mismatch repair deficient (dMMR)"karcinoma kolona. U ovoj studiji faze 2, primena pembrolizumaba pokazala je značajnu aktivnost u pacijenata sa dMMR refraktornim karcinomom kolona; PFS 61%, OS 66% za 24 meseca.

3504: Uticaj lokalizacije tumora u kolonu na terapijski ishod – Faza III 80405 (Venook i sar.)

Lokalizacija primarnog tumora kolona je značajan prediktor preživljavanja pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom; pacijenti sa tumorom levog kolona imaju duže ukupno preživljavanje (med 33 mes) od pacijenata sa primarnim tumorima lokalizovanim u desnom kolonu (med 19.4 mes).

3503: Nivolumab u analnom karcinomu (Morris i sar.)

Nivolumab, aanti-PD-1 antitelo, pospešuje imunski-posredovanu anti-tumorsku aktivnost T-ćelija protiv HPV-pozitivnih ćelija. U ovom, prvom trajalu faze II Nivolumab je ispoljio aktivnost u pacijenata sa refraktornim metastatskim skvamocelularnim karcinomom analnog kanala; 21% PR i 58% SD.

3512: FOLFIRINOX plus biološki agens u terapiji metastaza u jetri CRC (Ychou i sar.)

Primenom prve linije FOLFIRINOX hemioterapije, uz target biološku terapiju, ostvaren je veći stepen R0/R1 resekcije metastaza u jetri, nego primenom standardne bi-hemioterapije (FOLFIRI ili FOLFOX4) kombinovane sa istom target terapijom, uz statistički značajnu razliku u ukupnom preživljavanju.

3507: Stent kolona kao prelazno rešenje operacije tumora (Hill i sar.)

Primena stenta, kao prelaznog rešenja, u poredjenju sa standardnom hirurgijom, značajno smanjuje potrebu za otvaranjem stome kod pacijenata sa opstruktivnim tumorima levog kolona (stent 69% v. hirurgija 45%; $p < 0.001$), bez uticaja na jedno-godišnje preživljavanje, post-operativni mortalitet, dužinu hospitalizacije i kvalitet života.

NOVELTIES IN COLORECTAL CARCINOMA TREATMENT

Zoran Tomasevic
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

103: Pembrolizumab in MSI-H mCRC (Le et al.)

Mismatch repair deficient (dMMR) colon cancers regress when treated with anti-programmed death-1 antibodies. In this phase 2 study pembrolizumab showed significant activity for the dMMR refractory colon cancer patients; the PFS rates was 61% at 24 months and the OS rate was 66% at 24 months.

3504: Tumor sidedness and outcome in ph.III 80405 (Venook et al.)

Location of the primary tumor within the colon predicts survival of patients with metastatic CRC; those with left-sided tumors had longer median OS (33.3 months) as compared to those with right-side tumors (19.4 months).

3503: Nivolumab in anal cancer (Morris et al.)

Nivolumab, a monoclonal antibody targeting PD-1 on T cells, promotes immune-mediated anti-tumor activity of T cells against HPV-positive cells in vitro. In this first phase II trial of Nivolumab for pts with refractory met SCCA; 7(21%) pts had a PR and 19 (58%) pts had SD.

3512: FOLFIRINOX plus biologic for CRC liver mets (Ychou et al)

First line FOLFIRINOX chemotherapy, plus targeted therapy, showed a higher rate of liver metastases R0/R1 resections than standard BiCT (FOLFIRI or FOLFOX4) combined with the same targeted therapy, with a statistically significant difference in terms of OS.

3507: Colon stents as bridge to surgery (Hill et al)

Stenting as a bridge to surgery reduced stoma formation (stent 69% v surgery 45%; p < 0.001), without a detrimental effect on one-year survival, post-operative mortality, length of hospital stay, critical care usage and Quality of Life.

IN EXTENSO

Imunski "checkpopint"- inhibitori u terapiji kolorektalnog karcinoma

Hromozomska i mirkosatelitska nestabilnost ("Microsatelite instability – MSI") predstavljaju dva najznačajnija molekularna puta u razvoju kolorektalnog karcinoma. Većina kolorektalnih karcinoma ispoljava hromozomsku nestabilnost, za razliku od MSI koja karakteriše oko 15% ovih karcinoma. Mikrosateliti su kratke repetitivne DNK sekvence, nalaze se širom tumorskog genoma i podložne su mutaciajama. "Mismatch repair – MMR" sistem najznačajniji je u korekciji grešaka koje nastaju u mikrosatelitima. Inaktivacija MMR gena (MLH1, MSH2, MSH6 ili PMS2) putem mutacija ili epigenetskim promenama, dovodi do deficijentne funkcije MMR sistema (dMMR) i akumulacije grešaka unutar mikrosatelita, koje se označavaju kao MSI. Tumori sa izraženom visokom mikrosatelitskom nestabilnošću (MSI-H) imaju izražene genetske mutacije, koje predstavljaju potencijalnu metu za imunsku aktivnost. Značajna ekspresija neoantigena na tumorskim ćelijama dovodi do formiranja inflamatornog okruženja sa visokom ekspresijom "checkpopints" kao što je PD-1. Primena anti PD-1 antitela ostvarena je značajna aktivnost u MSI-H tumorima. Autori Le i saradnici prikazali su rezultate kliničkog ispitivanja faze II, primene pembrolizumaba, monkoklonskog anti PD-1 antitela, u pacijenata sa refraktornim, pretretiranim dMMR karcinomom kolona. U preko 50% pacijenata ostvarena je dugotrajna kompletna remisija bolesti. Preko 60% pacijenata tokom 24 meseca nije ispoljilo relaps bolesti. Nakon 2 godine, ukupno preživljavanje iznosilo je 66%.

Morris i saradnici prezentovali su aktivnost aktivnost drugog monoklonskog anti PD-1 antitela, nivolumaba u skvamocelularnom karcinomu anusa. Za nivolumab je utvrdjeno da pospešuje imunski-posredovanu antitumorsku aktivnost T-ćelija protiv HPV-pozitivnih ćelija. U ovom, prvom trajalu faze II Nivolumab je ispoljio aktivnost u pacijenata sa refraktornim metastatskim skvamocelularnim karcinomom analnog kanala. Sedam pacijenata (21%) ostvarilo je parcijalni terapijski odgovor, 19 pacijenata (58%) stabilizaciju bolesti. Kontrola bolesti ostvarena je kod 79% pacijenata , dok je preživljavanje bez progresije iznosilo 4.1 meseci.

Prognostički marker za uznapredovalu bolest

Lokalizacija primarnog tumora kolona je značajan prediktor preživljavanja pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Autori Venook i saradnici prezentovali su rezultate retrospektivne analize podataka iz faze III 80405 kliničke studije, koja je dizajnirana da poredi bevacizumab i cetuksimab u kombinaciji sa hemioterapijom kao inicijalnu terapiju za metastatski kolorektalni kancer. Analizom je utvrdjeno da lokalizacija primarnog tumora u kolonu predstavlja značajan prognostički parametar kao i da može da utiče na izbor optimalne terapije u metastatskom karcinomu kolona. Pacijenti sa tumorom levog kolona imaju duže ukupno preživljavanje (med 33 mes) od pacijenata sa primarnim tumorima lokalizovanim u desnom kolonu (med 19.4 mes) [HR=1.60; p<.001]. U studiji je pokazano i da relativna efikasnost cetuksimaba I bevacizumaba zavisi od lokalizacije tumora. U pacijenata koji su lečeni cetuksimabom, medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 36 meseci, i to u podgrupi pacijenata sa tumorima lokalizovanim u levom kolonu, dok je medijana preživljavanja 16.7 meseci u tumorima desnog kolona. Primenom bevacizumaba, medijana ukupnog preživljvanja za levi kolon iznosi 31.4 meseca, a za desni kolon 24.2 meseca. Autori su zaključili da je cetuksimab efikasnji od bevacizumaba u pacijenata sa KRAS wilid-type tumorima levog kolona, dok je korist od bevacizumaba veća kod tumora desnog kolona.

Hirurške studije

Dobro dizajnirana britanska studija Hilla i saradnika pokazala je da primena stenta, kao prelaznog rešenja, u poredjenju sa standardnom hirurgijom, značajno smanjuje potrebu za otvaranjem stome kod pacijenata sa opstruktivnim tumorima levog kolona (stent 69% v. hirurgija 45%; p < 0.001), bez uticaja na jedno-godišnje preživljavanje, post-operativni mortalitet, dužinu hospitalizacije i kvalitet života.

Autori Ychou i saradnici pokazali su da je primenom prve linije FOLFIRINOX hemioterapije, uz target biološku terapiju, ostvaren veći stepen R0/R1 resekcije metastaza u jetri, nego primenom standardne bihemioterapije (FOLFIRI ili FOLFOX4) kombinovane sa istom target terapijom, uz statistički značajnu razliku u ukupnom preživljavanju.

NOVINE U LEČENJU KARCINOMA PLUĆA

Davorin Radosavljević
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija

Karcinom pluća predstavlja danas veoma živo polje istraživanja i kliničkog razvoja, sa mnoštvom entiteta i sve razvijenijom terapijom različitih klasa lekova, od klasične citotoksične, preko biološke, do imunološke terapije. Sve bolje poznavanje biologije tumora vodi sve većoj selekciji pacijenata, sa sve preciznijom i sve efikasnijom terapijom za takve pacijente.

Na ovogodišnjem ASCO sastanku nije bilo u oblasti karcinoma pluća velikih studija koje vode promeni kliničke prakse, ali su gotovo sve oblasti istraživanja donela dodatne informacije u terapijski mozaik ove bolesti.

Iz oblasti adjuvantne terapije resekovanog nesitnoćelijskog karcinoma bronha saopšteni su zreli rezultati randomizovane ECOG 1505 studije treće faze, u kojoj je jednoj grupi pacijenata dodat, uz hemioterapiju, bevacizumab, i već ranije je pokazano da dodatak bevacizumaba ne popravlja ishod bolesti. Sada je pokazano da nema razlike u ishodu u odnosu na primenjeni hemioterapijski režim, platinski dublet.

Nije bilo razlike u preživljavanju ni kada je u lokalno odmaklom nesitnoćelijskom karcinomu pluća uporedjena IMRT tehnika zračenja sa protonskom terapijom, kao ni kada je u ograničenom stadijumu mikrocelularnog karcinoma pluća uporedjena hipofrakcionisana tehnika zračenja, 45Gy 2xdnevno sa standardnom 66 Gy 1xdnevno, konkurentno sa hemioterapijom.

Na polju tirozin kinaza inhibitora EGFR, saopšteni su rezultati studija kod ALK-pozitivnih pacijenata, gde je standard krizotinib, koji je superiorniji od hemioterapije i u prvoj i u drugoj liniji. U J-alex studiji pokazana je prednost alektiniba nad krizotinibom u prvoj liniji lečenja kod ALK+ paciienata u pogledu PFS, i pogotovo je istaknuta uloga alektiniba protiv cerebralnih metastaza. U drugoj generaciji ALK-inhibitora ispitivani su i brigatinib i ceritinib.

Iz oblasti imunološke terapije predstavljeni su zreli rezultati ukupnog preživljavanja u KEYNOTE 001 studiji sa pembrolizumabom, u kojo je dvogodišnje preživljavanje bilo 44.5% posle primene pembrolizumaba u prvoj liniji, a sa manje koristi kod EGFR mutiranih tumora. Ispitivana je i kombinacija nivolumaba i ipilimumaba kod rekurentnog sitnoćelijskog karcinoma pluća, i zaključeno je da se radi o aktivnom ali toksičnom režimu.

NOVELTIES IN LUNG CARCINOMA TREATMENT

Davorin Radosavljevic
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Lung cancer represents today a very lively field of investigation and clinical development, with variety of entities and increasingly effective systemic therapy, from clasic cytotoxics, to biological and immunological therapy. Better patient selection was allowed by better understanding of tumor biology as well as more precise and more effective treatment for such patients.

At this year ASCO meeting no results were reported from new and practice changing clinical studies, but a variety of data from various investigational fields has provided new pieces in the therapeutic mosaic of lung cancer.

The mature results of a importat adjuvant study, randomized phase III ECOG 1505, where it was previously revealed that adding of bevacizumab to standard adjuvant cytotoxic platinum doublet did not give additional benefit in terms of OS and PFS, were reported: there is no difference in disease outcome with regard of cytotoxic agents applied.

There was also no difference in survival of locally advanced non-small cell lung cancer in the clinical study that compared IMRT technique of irradiation with proton irradiation, nor in limited disease of small

cell lung cancer when hypofractioned technique twice a day was compared with more standard regimen of 66Gy once a day, both concurrently with chemotherapy.

With regard to biological therapy, results of studies in ALK-positive patients were reported: in J-ALEX study adventage of alectinib over crizotinib (standard in 1st and 2nd line, superior when compared with chemotherapy) in term of PFS was demonstrated, togather with better results in CNS metastatic patients. The results of studies with other second-generation ALK inhibitors were also reported.

Mature results from KEYNOTE001 study with pembrolizumab were reported: two-year survival rate was 44.5% for first-line pembrolizumab, with notice that EGFR-mutated patients benefited much less. In small-cell lung cancer the combination of nivolumab and ipilimumab showed encouragigng activity, but with high toxicity.

IN EXTENSO

Karcinom pluća predstavlja danas veoma živo polje istraživanja i kliničkog razvoja, sa mnoštvom entiteta i sve razvijenijom terapijom različitih klasa lekova, od klasične citotoksične, preko biološke, do imunološke terapije. Sve bolje poznavanje biologije tumora vodi sve većoj selekciji pacijenata, sa sve preciznijom i sve efikasnijom terapijom za takve pacijente.

Na ovogodišnjem ASCO sastanku nije bilo u oblasti karcinoma pluća velikih studija ćiji rezultati direktno vode promeni kliničke prakse, ali su gotovo sve oblasti istraživanja donela dodatne informacije u terapijski mozaik ove bolesti.

Iz oblasti adjuvantne hemioterapije resekovanog nesitnoćelijskog karcinoma bronha (NSCLC) saopšteni su zreli rezultati randomizovane ECOG 1505 studije treće faze, u kojoj su pacijenti randomizovani da prime jedan od četiri standardna hemioterapijska režima zasnovana na cisplatinu, ili je citotoksičnom režimu dodat inhibitor angiogeneze, bevacizumab. Već ranije je pokazano da dodatak bevacizumaba ne popravlja ishod bolesti (OS HR=0.99; 95% CI: 0.82-1.19, p=0.91 i DFS HR=0.99; 95%CI: 0.85-1.15, p=0.89). Pokazan je i impresivan ukupan rezultat u preživljavanju: 85 meseci prema još nedostignutoj medijani, sa bevacizumabom. Sada je analiziran ishod lečenja u odnosu na primenjen hemioterapijski dublet baziran na cisplatinu 75mg/m2 na svake tri nedelje: vinorelbin 30mg/m2 D1D8, docetaksel 75mg/m2 D1, gemcitabin 1200mg/m2 D1D8 i pemetreksed 500mg/m2 D1 (samo za ne-skvamocelularnu histologiju). Na uzorku od 1501 pacijenta pokazano je da nema razlike u OS niti DFS izmedju ova četiri primenjena adjuvantna hemioterapijska režima. Toksičnost je bila konzistetna sa poznatim profilom leka, sa više neutropenija kod primene vinorelbina i više trombocitopenija posle primene gemcitabina. Medju pacijentima sa neskvamocelularnim tumorima bilo je manje toksičnosti trećeg do petog gradusa posle primene pemetrekseda. Iako to, dakle, nije bio prvenstveni cilj studije, jasno je da za adjuvantno lečenje, posle resekcije ranog NSCLC, imamo na raspolaganju praktično iste režime kao i za lečenje odmaklog karcinoma pluća (osim paklitaksela, koji ovde nije ispitivan) i da medju njima nema značajne razlike.

Nije bilo razlike u stopi recidiva niti vremenu do neuspeha terapije, kada je u lokalno odmaklom nesitnoćelijskom karcinomu pluća uporedjena IMRT (intensity-modulated radiotherapy) tehnika zračenja sa protonskom terapijom (3DPT - 3D proton therapy), konkomitantno sa hemioterapijom, u studiji koja je koristila bajezijanski adoptivni dizajn**.** U studiji je praćena pojava radijacionog pneumonitisa trećeg ili većeg gradusa i pojava lokalnog recidiva unutar 12 meseci. Randomizovanih pacijenata bilo je 149, a nerandomizovanih 106. Recidiva posle 12 meseci bilo je 15.6% u IMRT grupi a 24.6% u 3DPT grupi, što je odgovaralo medijani vremena do neuspeha lečenja od 10.5 mesecoi u obe ispitivane grupe.

Konkurentna hemio-radioterapija je danas standard lečenja za pacijente u ograničenom stadijumu mikrocelularnog karcinoma pluća (SCLC) i sa dobrim performans statusom (PS), ali nema medjunarodno usvojenog konsensusa u pogledu standardnog režima ovog zahtevnog lečenja. Radioterapija dva puta dnevno nije najšire prihvaćena kako zbog toksičnosti, tako i zbog logističkih razloga. Cilj COVERT studije bio je da uporedi ukupno preživljavanje i toksičnost radioterapije dva puta dnevno (BD) i one jednom dnevno (OD), koristeći moderne 3D konformalne ili IMRT radioterapijske tehinke primenjene istovremeno sa hemioterapijom. Hipofrakcionisana tehnika zračenja, 45Gy 2 x dnevno, u ukupno 30 frakcija tokom tri nedelje, bila je poredjena sa standardnom 66 Gy 1 x dnevno, u 33 frakcije ukupnog trajanja 6.5 nedelja. Ukupno je u studiju bilo uključeno 547 pacijenata, sa medijanom praćenja od 45 meseci: stopa dvogodišnjeg preživljavanja bila je 56% prema 51% a medijana preživljavanja 30 prema 25 meseci (HR 1.17, 95%CI 0.95-1.45, P=0.15)

za BD i OD vid lečenja. Toksičnosti su bile komparabilne, osim značajno više neutropenije ¾ gradusa u BD grani (74% vs 65%, p=0.03). Nije, dakle, pokazana superiornost nijednog od radioterapijskih pristupa, ali ni razlika u toksičnosti. Oba ova pristupa mogu se koristiti kod pacijenata sa ograničenim stadijumom SCLC i dobrim PS, pogotovo što je zabeleženo veoma dobro ukupno preživljavanje u obe ispitivane grupe. Ovome su sigurno doprinele savremene radioterapijske tehnike korišćene u studiji.

Na ovogodišnjem ASCO sastanku bilo je dosta reči o terapiji oligometastatske bolesti u NSCLC. Od posebnog interesa je studija u kojoj je pokazano da lokalna terapija konsolidacije (LCT – local consolidative therapy) popravlja preživljavanje bez znakova progresije (PFS) kod oligometastatskih pacijenata koji su primili indukcionu sistemsku terapiju**.** Uslov za ulazak u studiju bilo je postojanje do tri metastaze i izostanak progresije posle indukcione hemioterapije (bar 4 ciklusa platinskog dubleta ili bar 3 meseca erlotiniba/krizotiniba za EGFR/ALK mutirane tumore). Pacijenti su randomizovani da prime LCT (hemio)zračnu terapiju ili hirušku resekciju svih metastatskih ležišta +/- sistemska terapija ili samo sistemsku terapiju. Bilo je planirano uključenje 94 pacijenta, ali je studija prekinuta već posle uključenih 49 pacijenta, zbog signifikantne razlike u efikasnosti u korist grupe sa LCT. Medijana PFS bila je 14.4 meseci prema samo 3.9 meseci u grani bez LCT (HR 0.36, p=0.013). Nije bilo toksičnosti 3-5. gradusa u LCT grani.

Na polju studija kod ALK mutiranih tumora, saopšteni su rezultati studija kod ALK-pozitivnih pacijenata, gde je standard krizotinib, koji je superiorniji od hemioterapije i u prvoj i u drugoj liniji. I u ovoj grupi pacijenata sa jasnim biomarkerom razvija se stečena rezistencija na terapiju ALK inhibitorima, prosečno posle 12 meseci, pa je intenzivno istraživanje usmereno na razvoj novih lekova ove klase, koji će prevazići ovu ozbiljnu prepreku efikasnosti sistemske terapije kod ALK-pozitivnih tumora. Krizotinib je, tako, lek 1. generacije, alektinib, brigatinib i ceritinib lekovi 2. generacije i lorlatinib ALK-inhibitor 3. generacije. Svi ovi lekovi bili su predmet studija saopštenih na ovogodišnjem ASCO sastanku.

U J-ALEX studiji na japanskoj populaciji (207 pacijenata) pokazana je prednost alektiniba nad krizotinibom u prvoj liniji lečenja kod ALK+ pacijenata u pogledu PFS (medijana PFS nije dostignuta kod alektiniba prema 10.2 meseca kod krizotiniba, HR 0.34, p<0.0001). Podnošljivost alektiniba bila je bolja nego krizotiniba, sa manje toksičnosti 3-4. gradusa (27% alektinib prema 51% krizotinib).

U drugoj generaciji ALK-inhibitora ispitivan je brigatinib**,** kod pacijenta koji su ALK-pozitivni i refraktarni na krizotinib. Radi se o oralnom tirozin kinaza inhibitoru (TKI), ispitivanom u studiji druge faze, na 222 pacijenta, randomizovanih da primaju 90mg ovog leka dnevno (grana A) ili 90 mg 7 dana a potom 180mg (grana B). Terapijski odgovor bio je 46% u grani A i 54 % u grani B, medijana PFS 8.8 meseci prema 11.1 mesec. Ispoljena je plućna toksičnost – pneumonitisi kao rani dogadjaji, tokom prvih 7 dana u 6% pacijenata (3% gradusa≥3), koja zahteva oprez. Zaključeno je da brigatinib ima jasnu i značajnu aktivnost kod predhodno lečenih ALK-pozitivnih pacijenata i planira se studija treće faze, kod predhodno nelečenih pacijenata u kojoj bi se uporedio brigatinib u dnevnoj dozi 90mg pa 180mg, sa krizotinibom. Ispitivan je i lorlatinib, ALK-inhibitor 3. generacije, koji je u studiji 1. faze pokazao dugotrajne kliničke odgovore, i kod pacijenata sa CNS metastazama i predhodnom terapijom bar jednim TKI**.** U toku je studija druge faze, sa dnevnom dozom od 100 mg.

U oblasti EFGR mutiranih tumora, na ASCO sastanku 2016. istaknuta je uloga novih TKI, AZD3759 i osimertiniba u terapiji metastaza u mozgu kao i leptomeningealnih metastaza. Ovaj drugi entitet je češći kod EGFR mutiranih tumora (oko 9%, prema 3-5% u opštoj populaciji bolesnika sa odmaklim NSCLC), i predstavlja znak agresivnog toka bolesti i loše prognoze. I metastaze u mozgu su češće registrovane kod EGFR-mutiranih tumora, ima ih kod 40-45% obolelih. I kod moždanih i kod leptomeningealnih metastaza uzrok smrti je u oko polovine slučajeva ipak sistemsko širenje bolesti, a ne CNS zahvaćenost.

Saopšteni su i rezultati studija u kojima su izučavane retke mutacije, MET (4% NSCLC), RET (1-2% NSCLC) i BRAF (1-2% adenokarcinoma): krizotinib je pokazao znatnu antitumorsku aktivnost (RR 44%) kod 17 pacijenata sa MET alteracijom na 14. egzonu; ovaj ALK i ROS inhibitor inicijalno je i ispitivan kao MET inhibitor **(10**); vandetanib, multitarget TKI, ispitivan je kod RET rearanžmana, takodje kod 17 pacijenata i postigao odgovor od 53%, sa medijanom PFS 4.7 meseci (kod CCDC6 podtipa čak 8.3 meseci) i jednogodišnjim preživljavanjem od 47%; posebnu pažnju potrebno je obratiiti na arterijsku hipertenziju, koja se u 3. i 4. gradusu javila kod 58% ispitanika; dabrafenib+trametinib kombinacija (BRAF+MEK inhibicija), ispitana sa uspehom kod metastatskog melanoma BRAFV600E mutiranog, sada je primenjena kod adenokarcinoma pluća sa BRAFV600E mutacijom u drugoj liniji lečenja: na uzorku od 57 pacijenata ostvaren je terapijski odgovor od 63%, sa medijanom PFS od 9.7 meseci i medijanom trajanja odgovora od 9 meseci; profil

toksičnosti bio je sličan onome kod pacijenata sa melanomom (pireksija, mučnina, povraćanje, dijareja, suva koža, smanjen apetit).

U francuskoj studiji ULTIMATE ispitivano je da li i u odmaklom neskvamocelularnom NSCLC, u drugoj i trećoj liniji, nedeljni paklitaksel sa bevacizumabom na dve nedelje ima sinergisitčki efekat i povećanu aktivnost, kao u nekim drugim tumorskim modelima. Studija je bila randomizovana, pacijenti su primali navedenu kombinaciju ili docetaksel, doza bevacizumaba bila je 10mg/kg. Ukupno je randomizovano 166 pacijenata, u odnosu 2:1, medijana PFS bila je 5.4 meseca prema 3.9 meseci, HR 0.62, p=0.005, RR je bio 22% za kombinaciju, 5.5% za docetaksel, nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju, 9.9 prema 10.8 meseci. U grupi sa paklitakselom i bevacizumabom bilo je više neuropatije i hipertenzije a u grupi sa docetakselom više neutropenija. Ova studija je pokazala prednost kombinacije u pogledu RR I PFS, ali ostaje pitanje pravog značaja ovakvog pristupa, u situaciji kada je na raspolaganju i kombinacija docetaksela sa ramucirumabom i imunoterapija nivolumabom, za ovu populaciju pacijenata. Ovaj režim bio bi pogodan kod pacijenta koji ne mogu da podnesu mijelosupresivan režim, kao što je docetaksel.

Iz oblasti imunološke terapije predstavljeni su rezultati studija iz NSCLC ali sada i sitnoćelijskog karcinoma pluća (SCLC). Pembrolizumab je anti-PD-1 antitelo, odobreno za primenu od strane FDA na osnovu rezultata pivotalne studije KEYNOTE-001, za lečenje PD-L1 pozitivnih odmaklih NSCLC koji su progredirali posle platinske hemioterapije. Na ovogodišnjem ASCO sastanku prikazani su zreli rezultati ukupnog preživljavanja kod nelečenih i predhodno lečenih pacijenata a posle medijane praćenja od oko dve godine: kod nelečenih pacijenata medijana ukupnog preživljavanja bila je 22.1 mesec odnosno 10.6 meseci, s tim da je preživljavanje raslo sa rastućom PD-L1 pozitivnošću (nije dostignuta kod pozitivnosti od preko 50% ćelija i kod nepušača, bila je preko 26 meseci je kod neskvamocelularnog tipa karcinoma, 22 meseca kod pušača; najkraće preživljavanje, nešto preko 8 meseci bilo je kod predhodno lečenih skvamocelularnih karcinoma i PD-L1 negativnih tumora). Stope dvogodišnjeg preživljavanja bile su 44.5% i 31.3%. Upadljivo je kratko preživljavanje bilo kod predhodno lečenih pacijenata sa EGFR mutacijama, svega oko 6 meseci. Rezultat od 22 meseca za predhodno nelečene pacijente može se smatrati odličnim, i veoma ohrabrujućim za važnu ulogu ove klase lekova u lečenju odmaklog NSCLC. Započeto je i ispitivanje pembrolizumaba u prvoj liniji terapije, zajedno sa citotoksičnom hemioterapijom, u studiji KEYNOTE 021, i na ASCO sastanku 2016. saopšteni su prvi rezultati studije, na A i C kohorti, u kojima su pacijenti uz pembrolizimab dobijali kombinaciju paklitaksel-karboplatin (kohorta A, n=25) ili pemetreksed-karboplatin (kohorta C, n=24). Pembro u kombinaciji sa hemioterapijom je fizibilna kombinacija, i postiže znatnu kliničku korist, nezavisno od doze pembrolizumaba ili PD-L1 statusa. Za studiju treće faze izabrana je grana pemetreksed/platin +/- pembrolizumab i ova studija je već u toku.

I lek nivolumab ispitivan je u prvoj liniji lečenja, u CheckMate 012 studiji, a na ovogodišnjem ASCO sastanku saopšteni su rezultati kombinacije sa ipilimumabom. Na osnovu profila toksičnosti i efikasnosti za dalje ispitivanje izabrana je kombinacija nivolumab 3mg/kg svake 2 nedelje + ipilimumab 1mg/kg svakih 6 nedelja.

Saopšteni su i rezultati studije u kojoj je Ispitivana kombinacija nivolumaba (anti-PD1) i ipilimumaba (anti-CTLA4) kod rekurentnog sitnoćelijskog karcinoma pluća u okviru studije CheckMate 032: randomizovano je 180 pacijenata da prime mono nivolumab 3mg/kg ili kombinaciju sa ipilimumabom (N1 Ipi3 ili N3 Ipi1). Pedeset šest procenata pacijenata primilo je predhodno dva ili više režima lečenja, a 30% je bilo platinum-rezistentno. U mono nivolumab grupi terapijski odgovor bio je 13% a u kombinovanoj (N1+I3) 31%, medijana OS bila je 3.5 meseci prema 7.75 meseci, dok je medijana PFS bila 1.38 ili 3.35 meseci, stopa jednogodišnjeg preživljavanja bila je 27% odnosno 48%. Toksičnost je bila izraženija u kombinaciji, sa jednim smrtnim ishodom usled toksičnosti (miastenija gravis). Ovaj aktivni ali i toksični režim biće i dalje ispitivan u SCLC.

OKRUGLI STO:
IZAZOVI U KLINIČKOJ PRAKSI LEČENJA ONKOLOŠKIH BOLESNIKA /
ROUND TABLE:
ONCOLOGY PATIENTS TREATMENT - CHALLENGES IN CLINICAL PRACTICE

DUBOKA VENSKA TROMBOZA KOD ŽENA SA KARCINOMOM DOJKE – MOGUĆNOST PREDIKCIJE RIZIKA U TOKU PRIMENE ADJUVANTNOG TAMOKSIFENA

Mirjana Kovač

Medicinski fakultet Beograd[1],Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd[2]

Venski tromboembolizam (VTE) je drugi vodeći razlog smrtnosti bolesnika sa malignitetom. Onkološki bolesnici su u znatno većem riziku za razvoj nove i rekurentne tromboze u odnosu na bolesnike bez malignitеta. Povećan rizik od rekurentne VTE kod bolesnika obolelih od karcinoma je najveći u prvim mesecima nakon što je maligna bolest dijagnostikovana i može potrajati godinama nakon početne epizode simptomatske duboke venske tromboze. Imajući u vidu učestalost karcinoma dojke kod žena i činjenicu da tromboza komplikuje kliničko stanje i zahteva promenu terapijskog tretmana, procena rizika za VTE treba da bude veoma važna za svakog bolesnika. Pošto lečenje karcinoma dojke uključuje operaciju, hemoterapiju i hormonsku terapiju, praćenje i vrednovanje dodatnih faktora rizika je posebno važno kako bi se smanjila učestalost tromboza. Faktori rizika za razvoj VTE vezani za samog bolesnika odnose se na starosnu dob, gojaznost, komorbidna stanja, prethodne VTE i prisustvo urođene trombofilije (protrombotičke mutacije, FV Leiden i protrombin FII G20210A).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su mutacija FV Leiden i visok nivo faktora VIII povezani sa povećanim rizikom od razvoja VTE kod žena sa karcinomom dojke u toku adjuvantnog tamoksifena, sa izraženim efektom u prvim mesecima lečenja. Rekurentna tromboza je registrovana u prvih 12 meseci kod 15% ispitanica. Povišen nivo FVIII, uznapredovala bolest i proširene vene su predstavljale najvažniji faktori za rekurentnost. Na kraju, treba naglasiti da lečenje VTE kod bolesnika sa karcinomom predstavlja klinički izazov, imajući u vidu probleme koji se odnose na odabir vrste i trajanje antikoagulantne terapije, te stalno prisutan rizik od krvarenja.

DEEP VENOUS THROMBOSIS IN WOMEN WITH BREAST CANCER- ABILITY TO PREDICT THE RISK IN PATIENTS DURING ADJUVANT TAMOXIFEN

Mirjana Kovac

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia[1], Blood Transfusion Institute of Serbia, Hemostasis Department, Belgrade[2]

Venous thromboembolism (VTE) is the second leading cause of death in hospitalized and ambulatory cancer patients. Oncology patients are at a substantially higher risk for new and recurrent VTE than patients without malignancy. The increased risk of recurrent VTE in cancer patients is greatest in the first months after malignancy has been diagnosed, and can persist for many years after the initial episode of symptomatic DVT. Bearing in mind the incidence of breast cancer among women and that any thrombosis complicates the clinical condition and causes a change of therapy, risk assessment should be very important for each patient. Since treatment of breast cancer includes surgery, chemotherapy and hormonal therapy, follow-up and evaluation of additional risk factors are particularly important in order to decrease the incidence of thrombotic complications. Patient-related risk factors include advanced age, obesity, comorbid condition, previous VTE and prothrombotic mutations (FV Leiden and prothrombin FII G20210A).

The results of our study showed that the factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen, with a pronounced effect in the first months of treatment. Recurrent thrombosis was observed in the first 12 months in 15% of women. High FVIII, advanced disease and varicose veins were the most important factors for recurrence. Finally, it should be noted that treatment of VTE in cancer patients remains a clinical challenge, given the issues related to the type and duration of anticoagulation and permanent bleeding risk.

IN EXTENSO

Uvod

Karcinom dojke je najčešći malignitet u svetu kod žena, a drugi najčešći malignitet ukupno, sa više od 1 676 000 novih slučajeva dijagnostikovanih u 2012. godini. Karcinom dojke predstavlja 25% svih malignitеta kod žena i 12% od ukupnog broja maligniteta. Imajući u vidu učestalost karcinoma dojke kod žena i činjenicu da tromboza komplikuje kliničko stanje i zahteva promenu terapijskog tretmana, procena rizika za VTE treba da bude veoma važna za svakog bolesnika. S obzirom da lečenje karcinoma dojke uključuje operaciju, hemoterapiju i hormonsku terapiju (tamoksifen), praćenje i procena dodatnih faktora rizika su posebno važni kako bi se smanjila učestalost tromboze.

Trombogeni efekat tamoksifena

Tamoksifen se široko primenjuje kao adjuvantna terapija karcinoma dojke i ima utvrđenu ulogu u hemoprevenciji hormonski zavisnih karcinoma, naročito kod premenopauznih žena gde je primena inhibitora aromataze kontraindikovana. Procena relativnog rizika (RR) za tamoksifen - udružene tromboembolijske komplikacije kod pacijenata sa kancerom dojke kreću se u rasponu od 2.4 (95% CI 1.6-3.4) do 7.1 (95% CI 1.5-33), ali potencijalni mehanizam za prokoagulantni efekat tamoksifena nije u potpunosti razjašnjen. Trombotičke komplikacije kod žena u toku primene tamoksifena najverovatnije nastaju kao posledica njegovog izraženog trombogenog efekta. Efekat tamoksifena dovodi do promena u hemostaznom sistemu, prethodno opisanih kao udruženost aktivacije unutrašnjeg puta koagulacije u sklopu estrogenog efekta i mogućih promena u smislu redukcije nivoa prirodnih inhibitora hemostaze, pre svega antitrombina i proteina C. Takođe u toku primene tamoksifena dolazi do nastanka stečene rezistencije na aktivirani protein C. Sve ove promene imaju izražen protrombotički efekat.

Mogućnost predikcije - procena udruženosti faktora rizika bolesnika (urođenih i stečenih) i efekta tamoksifena

Faktori rizika za VTE vezani za samog bolesnika uključuju: starosnu dob, gojaznost, komorbidna stanja, prethodne VTE i urođene trombofilije (protrombotičke mutacije, FV Leiden i protrombin FII G20210A).

Urođene trombofilije poput nedostatka antitrombina, proteina C i proteina S značajno povećavaju rizik od VTE i takođe predstavljaju faktore rizika, međutim, kako su ovi poremećaji retki, detektovani u manje od 1% ukupne populacije, njihova potencijalna uloga u nastanku tromboze kod bolesnika sa karcinomom nije posebno istražena.

U odnosu na udruženost između protrombotičkih mutacija, pre svega FV Leiden i rizika za VTE kod žena sa karcinomom dojke, do sada su publikovani potpuno oprečni rezultati. Garberova studija pokazuje značajn efekat mutacije FV Leiden, sa prevalencom od 18,5% kod žena koje su u toku adjuvantnog tamoksifena razvile trombozu, što je skoro pet puta veća incidenca u odnosu na kontrolnu grupu. Rezultati naše studije pokazuju ukupnu učestalost protrombotičkih mutacija od 22% sa učestalošću FV Leiden od 20% i takođe potvrđuju značaj protrombotičkih mutacija za razvoj tromboze u toku primene adjuvantnog tamoksifena. Naši rezultati su pokazali udruženost FV Leiden sa VTE, sa izraženim efektom u prvim mesecima lečenja. Naime, kod žena koje su nosioci FV Leiden mutacije tromboza je zabeležena u najvećem broju slučajeva tokom prvih šest meseci adjuvantne terapije tamoksifenom.

S druge strane, rezultati dve nezavisne studije koje su uključile žene sa povećanim rizikom od karcinoma dojke, kod kojih je tamoksifen primenjivan za primarnu prevenciju karcinoma dojke (IBIS-*International Breast Intervention Study* i BCPT- *Breast Cancer Prevention Trial*), pokazuju da ni FV Leiden mutacija ni mutacija protrombina ne predstavljaju rizik za trombozu. Prema navodu prof. *Cuzicka* ovakvi rezulatati su donekle iznenađujući, da među ženama kod kojih se tamoksifen primenjivao u smislu prevencije karcinoma dojke, nosioci FV Leiden mutacije nisu imali dodatni rizik za VTE. On takođe naglašava da bi za one žene kod kojih je tamoksifen terapijska opcija bilo mudro da se pre primene terapije uradi testiranje na prisustvo FV Leiden i protrombin G20210A mutacije i da se u skladu sa dobijenim nalazima planira terapija.

U odnosu na naše rezultate koji su pokazali značajno prisustvo mutacije FV Leiden među ženama koje su razvile trombozu u toku adjuvantnog tamoksifena, veliku korist bi predstavljalo izvođenje testa rezistencije na aktivirani protein C (APC-R) pre uvođenja tamoksifena. APC-R je dostupan test koji se lako izvodi i visoko je senzitivan na prisustvo mutacije FV Leiden. Značaj procene rizika za trombozu primenom ovog testa je još veći ako se uzme u obzir nedavno otkriće koje ukazuje na razvoj stečene rezistencije na aktivirani protein C u toku primene tamoksifena.

Nedavno predloženi prediktivni model za procenu rizika VTE kod pacijenata sa karcinomom uključuje određivanje aktivnosi faktora VIII (FVIII) kao novog biomarkera. Povišena aktivnost FVIII je dokazan faktor rizika kako za razvoj nove tako za nastanak rekurentne tromboze kod bolesnika bez maligniteta. Uloga nivoa FVIII kod bolesnika sa malignitetom je ispitivana u nekoliko nezavisnih studija. Visok nivo FVIII je zabeležen kod bolesnika sa različitim tipovima maligniteta. Rezultati dve komparativne studije u kojima je utvrđivan nivo FVIII kod bolesnika sa različitim vrstama maligniteta sa ili bez VTE pokazala su različite rezultate.

S obzirom na povezanost maligniteta i hiperkoagulablnog stanja, određivanje FVIII aktivnosti ima veoma važnu ulogu u praćenju ovih bolesnika. Naši rezultati su pokazali da nivo aktivnosti FVIII kod žena kod kojih je primenjivan tamoksifen, a koje su razvile VTE značajno viši u odnosu na one koje nisu imale trombotičke komplikacije u toku primene tamoksifena. Statistička analiza primenom modela multivarijabilne logističke regresije je pokazala da visok nivo FVIII kod nosioca protrombotičkih mutacija u toku primene tamoksifena dodatno povećava rizik od tromboembolijskih komplikacija sa OR od 3.764 (CI 95% 1.276-11.096), P = 0.010. Rezultati CATS studije koja je uključila bolesnike sa novo-dijagnostikovanim malignitetom kao i bolesnike sa uznapredovalim malignitetom, pokazala je da povišen nivo FVIII predstavlja nezavisan faktor koji uvećava rizik za VTE kod bolesnika sa karcinomom. Ova velika studija je takođe uključila i žene sa karcinomom dojke, mada nije bilo podataka o tretmanu u odnosu na tip maligniteta. Stoga je naša studija prva dala rezultate koji se odnose na ispitivanje efekta tamoksifena na aktivnost FVIII. Imajući u vidu naše rezultate, praćenje nivoa F VIII kao markera hiperkoagulabilnog stanja u toku primene tamoxifena, može biti korisno sredstvo u proceni rizika od tromboze.

U proceni stečenih faktora rizika za VTE, rezultati velike studije koja je sprovedena u Danskoj (DBCG study) ukazuju na to da su starije žene (> 50 godina) u većem riziku od duboke venske tromboze (DVT) odnosno plućne embolije (PE) u toku primene tamoksifena. Takođe, rezultati dve velike kliničke studije koje su uključile žene kod kojih je tamoksifen primenjivan u primarnoj prevenciji karcinoma dojke, pokazuju da tamoksifen značajno povećava rizik od tromboze u grupi žena starosti preko 50 odnosno 55 godina u odnosu na placebo, (HR = 1,63 (95% CI 1.02-2.63) i za plućne embolije (HR = 2,15 (95% CI 1.08-4.51) [27]. S druge strane, rezultati iz studije BCPT pokazuju na udruženost gojaznosti sa rizikom od VTE u toku primene tamoksifena. Rezultati naše studije pokazuju da je tri četvrtine žena koje su razvile trombozu u toku adjuvantnog tamoksifena starije od 50 godina. Osim toga, beležimo i značajnu udruženost gojaznosti (BMI> 25), varikoziteta i prethodnih tromboza sa rizikom za trombozu u toku adjuvantnog tamoksifena.

Nastanak prvog trombotičkog događaja

Kod 76% naših ispitanica prvi trombotički događaj je zabeležen u prvoj godini lečenja tamoksifenom, sa najvećim brojem tromboza u toku prvih šest meseci. Podaci iz prethodnih studija pokazuju da oboleli od karcinoma dojke razviju VTE u toku prve dve godine od početka tretmana, a najveća učestalost trombotičkih komplikacija je u prvih šest meseci posle dijagnoze. Ontlio smatra da kod žena kod kojih se primenjuje tamoksifen, a koje imaju dodatne faktore rizika, primena tamoksifena uslovljava rano ispoljavanje tromboze i zaključuje da tamoksifen ima takav efekat da dovodi do grupisanja faktora rizika i njihovog ispoljavanja na početku terapije. Svi ovi rezultati ukazuju na to da su prve dve godine posle inicijacije terapije ključno vreme za praćenje rizika za tromboembolizam. Ako se uzme u obzir da žene sa dijagnostikovanim ranim karcinomom dojke obično imaju dobru prognozu, veoma je važno da se identifikuje individualna kategorija rizika za trombozu pre tretmana karcinoma dojke, i u skladu sa tim, tip profilakse, uključujući korišćenje profilaktičke antikoagulantne terapije, kao mere prevencije.

Rekurentna tromboza

Onkološki bolesnici su u znatno većem riziku za razvoj nove i rekurentne tromboze u odnosu na bolesnike bez maligniteta. Povećan rizik od rekurentne VTE kod bolesnika obolelih od karcinoma je najveći u prvim mesecima nakon što je maligna bolest dijagnostikovana i može potrajati godinama nakon početne epizode simptomatske duboke venske tromboze. Rezultati RIETE studije su pokazali da se rizik smrt-

nosti povećava trostruko kod bolesnika sa karcinomom koji imaju rekurentne tromboze. To ukazuje da sprečavanje rekurentnosti VTE može biti od značaja za dugoročno preživljavanje ovih bolesnika. Patogeneza za rekurentne VTE kod bolesnika obolelih od maligniteta nije dovoljno proučavana. Informacije o važnosti kliničkih faktora rizika je ograničena, a uloga biomarkera u tom kontekstu nikada nije proučavana.

Naše istraživanje je pokazalo da je rekurentna tromboza zabeležena u prvih 12 meseci kod 15% ispitanika. Medijana vremena retromboziranja je osam meseci. Kod dve ispitanice koje su razvile rekurentnu trombozu u prvih 12 meseci, rekurentna tromboza je zabeležena u periodu primene antikoagulantne terapije. U svim slučajevima, rekurentna tromboza se javljala na istoj lokalizaciji, osim jedne ispitanice koja je razvila PE devet meseci nakon površinske venske tromboze. Značajan faktor rizika za rekurentnu trombozu predstavljali su stadijum bolesti, nivo FVIII i varikoziteti. Primenom modela multivarijacione binarne logističke regresije analiza kliničkih i laboratorijskih markera pokazuje da su visok FVIII, uznapredovala bolesti, i varikoziteti udruženi sa rizikom za retrombozu sa OR 6.233 (95% CI; 1.042-37.289, P = 0.045); 10.437 (95% CI, 2.305-47.264, P = 0,002), odnosno 5.301 (95% CI, 1.176-23.895, P = 0,030) .

Terapija tromboze kod bolesnika sa malignitetom

U odnosu na postojeće preporuke i smernice, pacijenti sa malignitetom i VTE treba da ostanu na antikoagulantnoj terapiji sve dok je malignitet aktivan ili je lečenje maligne bolesti u toku. Preporuka je da bolesnici sa malignitetom u toku lečenja i profilakse VTE dobijaju heparin male molekulske težine (LMWH) ili vitamn K antagoniste (VKA) najmanje od tri do šest meseci. Na našem tržištu dostupni lekovi LMWH su Fraxiparin, Clivarin, Fragmin, odnosno VKA lekovi Farin, Sintrom. Lečenje tromboze u sklopu maligniteta je kompleksno, na šta ukazuje podatak da je rizik od recidiva tromboze tokom primene antikoagulantne terapije čak 10%, dok je istovremeno rizik od krvarenja mnogo češće prisutan nego kod bolesnika bez maligniteta. Poseban rizik od krvarenja je prisutan ukoliko se kod bolesnika primenjuje VKA, a u sklopu lečenja maligniteta treba da prima hemoterapiju (HT). U tom slučaju preporučuje se bolesnika prevesti na niskomolekularni heparin sve dok traje HT. Prednosti su višestruke jer takav bolesnik ima manji rizik od krvarenja, izostaje interakcija HT koju ima sa VKA, nema potrebe da se takav bolesnik kontroliše da bi se određivala doza leka, što je slučaj kod primene VKA.

Prema najnovijim preporukama, kod bolesnika sa malignitetom u lečenju VTE mogu da se primene direktni oralni antikoagulansi (Xarelto ili Dabigatran). Međutim, pre uvođenja ovih lekova neophodna je dobra procena bolesnika, imajući u vidu da postojanje meta promena u jetri ili poremećaj bubrežne funkcije sa smanjenjem klirensa kreatinina, mogu značajno doprineti pojavi krvarenja kod ovih bolesnika. Takođe ne treba zanemariti činjenicu da je cena direktnih oralnih antikoagulansa mnogo veća nego cena VKA, a tu je i problem nedostupnosti specifičnog antidota i specifičnih testova za kontrolu nivoa leka u krvi u slučaju krvarenja ili hitne hirurške intervencije.

Ono što posebno treba naglasiti je da razumevanje mehanizama nastanka postojeće tromboze i identifikacija bolesnika sa visokim rizikom od recidiva predstavljaju suštinski korak u određivanju optimalnog trajanja antikoagulantne terapije. U skladu sa tim i procenom rizika od krvarenja donosi se odluka o vrsti i dužini trajanja antikoagulantne terapije, što i dalje predstavlja izazov za sve lekare koji su uključeni u lečenje bolesnika sa malignitetom.

EKSTREMNA GOJAZNOST I KARCINOM ENDOMETRIJUMA: TERAPIJSKI PROBLEM SA ASPEKTA GINEKOLOGA/ONKOLOGA

Aleksandar Ćetković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Klinika za onkološku hirurgiju, Beograd

Uvod: Endometrijalni karcinom (EK) je najčešći malignitet kod žena. Prema rezultatima nekih studija 81% pacijentkinja sa EK su gojazne, a 19-36% ekstremno gojazne. Gojaznost predstavlja faktor rizika za neadekvatno zarastanje hirurške rane, postoperativne infekcije i limfedem. Gojaznost je često udružena sa drugim bolestima kao što su dijabetes i hipertenzija.

Cilj rada: razmotriti moguće terapijske modalitete kod ekstremno gojaznih pacijentkinja sa EK.

Metod: u ovoj analizi koristili smo rezultate članaka objevljenih na PubMed koji su se bavili problemom ekstremne gojaznosti kod EK kao i naše sopstveno kliničko iskustvo.

Rezultati: gojaznost je udružena sa povećanim gubitkom krvi I produženim trajanjem operacije kod otvorene hirurgije EK, ali ne I sa smanjenom hirurškom izvodljivošću operacije. Pacijenti sa indeksom telesne mase (BMI)>40kg/m2 imaju produženu hospitalizaciju kao I veću učestalost komplikacija vezanih za hirušku ranu I venskog tromboflebitisa. Totalna laparoskopska histerektomija može se preporučiti pacijentima sa ranim stadijumom EK sa BMI<35kg/m2. Stepen konverzije laparoskopskih operaciju u otvorenu hirurgiju kod gojaznih pacijenata sa EK kreće se od 7.5-36% I raste proporcionalno porastu BMI. Ukoliko pacijenti nisu pogodni za hirurško lečenje zbog ekstremne gojaznosti I pridruženih oboljenja hormonski tretman sa spiralom na bazi levonorgstrela može biti jedno od rešenja. Druga mogućnost je radijaciona terapija kako u početnom tako I u višim stadijumima EK.

Zaključak: kod ekstremno gojaznih pacijenata sa EK pored hirurgije postoje I druge terapijske opcije kao što su hormon I radijaciona terapija koje su podjednako uspešne u tretmanu ovog oboljenja.

Ključne reči: ekstremna gojaznost, endometrijalni karcinom, tretman

EXTREME OBESITY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA: TREATMENT DILEMMA IN GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY

Aleksandar Cetkovic

Institute for radiology and oncology of Serbia, Surgical Oncology Clinic, Belgrade, Serbia

Introduction: Endometrial carcinoma (EC) is the most common malignancy of the female reproductive tract. According to some studies up to 81% of patients with EC are obese, and 19% to 36% are morbidly obese. Obesity is a risk factor for poor wound healing, postoperative infections, and lymphedema. Obesity is common accompanied with other illness such as diabetes mellitus and hypertension.

Objective: to evaluate potential treatment options in extremely obese patients with EC.

Methods: in this analysis we used articles published in PubMed addressing the issue of extreme obesity in patients with EC as well our own clinical experience.

Results: Obesity has been associated with increased estimated blood loss and operative time in open surgery for endometrial carcinoma (EC) but not with the surgical feasibility. Patients with the body mass index (BMI)>40kg/m2 have prolonged hospitalizations and increased rates of wound complications and venous thrombophlebitis. Total laparoscopic hysterectomy should be recommended in early stage EC in patients with BMI<35 kg/m2. Conversion rate to laparotomy among obese patients with EC range from 7.5% to 36% and increases proportionally to increasing BMI. If patients are considered not amenable to surgery because of extreme obesity and comorbidities hormonal treatment with intra-uterine device containing levonorgestrel can be a solution. Another alternative treatment is radiation therapy alone which can be used both in early and advanced stages.

Conclusions: in extremely obese patients with EC beside surgery another treatment options such as hormono- and radiotherapy should be considered as equally effective means of dealing with this disease.

Key words: extreme obesity, endometrial cancer, treatment

IN EXTENSO

Ekstremna gojaznost i karcinom endometrijuma: terapijski problem sa aspekta ginekologa/ onkologa

Karcinom endometrijuma je najčešći ginekološki malignitet u razvijenim zemljama pri čemu je oko 80% pacijenata sa ovim karcinomom gojazno, a 19-36% ima ekstremnu gojaznost. Svetska zdravstvena organizacija je podelila gojaznost u tri kategorije zavisno od vrednosti indeksa telesne mase (BMI): I klasa (BMI 30-35kg/m2), II klasa (BMI 35-40 kg/m2) i III klasa (BMI>40 kg/m2) u koju spadaju ekstremno gojazne osobe.

Standardni tretman pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma je hiruško lečenje(histerektomija sa obostranom adneksetomijom uz eventualno resekciju pelvičnih limfnih žlezda), ali u uslovima postojanja ekstremne gojaznosti i sa njom udruženih oboljenja (hipertenzija, dijabetes) postavlja se pitanje da li je ovaj vid lečenja i najoptimalniji.

Otvorena hirurgija kod morbidno gojaznih pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma udružena je sa povećanom incidencom postoperativnih komplikacija uključujući komplikacije vezane za ranu, produženu hospitalizaciju, povećanih upotrebu antibiotika i povećani rizik od tromboflebitisa.

Kao alternativa otvorenoj hirurgiji kod ovih pacijentkinja nameće se laparoskopija kao manje invazivan pristup, udružena sa manjom učestalošću komplikacija vezanih za hiruršku ranu, bržim postoperativnim oporavkom i kraćom hospitalizacijom.

Međutim, laparoskopska hirurgija kod ekstremno gojaznih pacijentkinja udružena je sa brojnim poteškoćama, pri čemu je svaki aspekt laparoskopske operacije mnogo teži i komplikovaniji u odnosu na pacijente normalne telesne mase. Plasiranje troakara u početku operacije može biti otežano i često zahteva posebne tehnike. Krvavljenje iz krvnih sudova u trbušnom zidu je češće iz razloga što je ove sudove teže locirati i vizualizovati zbog same debljine trbušnog zida. Intraoperativna manipulacija instrumentima je otežana obzirom da je operativno polje suženo zbog povećanih retroperitonealnih depozita masti, otežane vizualizacije zbog prisutnih crevnih vijuga, smanjene elevacije prednjeg trbušnog zida penumoperitoneumom usled povećane težine, kao i nemogućnosti postavljanja pacijenta u izraženi Trendeleburgov položaj zbog problema sa ventilacijom. Procenat konverzije laparoskopija u otvorenu hirurgiju kod gojaznih pacijentkinja sa endometrijalnim karcinom kreće se od 7.5% do 36% i raste proporcionalno porastu vrednosti BMI.

Ukupno gledano, kod gojaznih pacijenta sa endometrijalnim karcinomom laparoskopska hirurgija ima prednosti kao i kod ne gojaznih pod uslovom da se radi o pacijentima sa početnim stadijumom bolesti (I stadijum) i vrednostima BMI do 35 kg/m2. Kod vrednosti BMI preko 35kg/m2 stepen konverzije u otvorenu hirurgiju iznosi 32.3% te se kod ovih pacijenata laparosokpija ne može smatrati opravdanom sa medicinskog i ekonomskog aspekta.

U okolnostima kada je hirurški pristup udružen sa povećanim rizikom od komplikacija alternativni oblici tretmana ovih pacijenata su radio ili homonoterapija.

Zračni tretman se može koristiti kako u početnoj tako i u naprednim stadijumima endometrijalnog karcinoma. Pacijenti koji nisu kandidati za hirurško lečenje u stadijumima bolesti od I-IV imaju ukupno 5-godišnje preživljavanje od 53.2%, pri čemu je lokalna kontrola bolestije ostvarena kod 79.9% pacijenata u pomenutom periodu. U skladu sa navedenim u studiji Grisgbia i sar. ustanovljeno je da 5-godišnji period bez znakova progresije bolesti u I stadijumu endometrijalnog karcinoma prisutan kod 94% pacijenata sa tumorom gradusa 1, 92% sa tumorom gradusa 2 i 78% pacijenata sa tumorom gradusa 3. Pacijenti sa tumorima gradusa 2 i 3 imali su češću pojavu relapsa bolesti u limfnim nodusima i sistemski, dok su pacijenti sa tumorima gradusa 1 češće ispoljavali zankove lokalnog-vaginalnog relapsa. Pacijienti sa II stadijumom karcinoma endometrijuma obično su tretirani kombinovamom radioterapijom (brahiterapija i spoljašnje zračenje),pri čemu je 5-godišnje preživljavanje u ovoj grupi iznosilo 50-60%. U III stadujumu kod pacijenata tretiranih kombinovanom zračnom terapijom 5-godišnje preživljavanje se kretalo u rasponu od 16-49%.

Primena zračne terapije može se smatrati prihvatljivim vidom lečenja kod ekstremno gojaznih pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma. U I stadijumu to može biiti brahiterapija ili kombinovana, dok u II, III i IV se primenjuje kombinovana zračna terapija.

Pored zračne terapije hormono terapija se može smatrati još jednim potencijalnim metodom tretmana pacijentkinja sa endometrijalnim karcinomom i ekstremnom gojaznošću.

Terapijska primena progesterona bazira se na direktnom delovanju u smislu indukciji apoptoze u ćelijama endometrijalnog karcinoma kao i u indirektnom uticaju na deskvamaciju i fizičku eliminaciju tumorskog tkiva.

I pored ograničenja vezanih za male uzorke u ispitivanim grupama, primena progesterona je bila udružena sa pozitivnim odgovorom kod 59% pacijenta u ranom stadijumu karcinoma endometrtijuma. Aplikaciju intrauterine spirale na bazi progesterone (Levonorgstrel IUD), pored manje učestalostri neželjenih efekata vezanih za oralnu promenu, odlikuje se i većim stepenom efikasnosti obzirom na direktno i produženo lokalno delovanje na endometrijum, uz postizanje lokalno visokih nivoa hormona. Kod

pacijenata u ranom stadiju karcinom endometrijuma progesteronska spirala je unutar 12 meseci primene dovela do histološke remisije u 75% slučajeva.

Rezultati studija ukazuju da je za postizanje maksimalnog terapijskog efekta neophodna primena hormonske terapije u trajanju od 6 meseci, da li primena terapije nakon toga u narednih 6 meseci ima nekog pozitivnog efekta je pitanje na koje za sada još uvek nema odgovora. Postoje pretpostavke da intermitentna, za razliku od kontinuirane primene progesterona, može imati dodatne pozitivne terapijske efekte. Delovanje progesterona na indukciju apoptoze u malignim ćelija karcinoma endometrijuma je značajno smanjeno posle nekoliko dana kontinuirane primene usled delovanja mehanizama supresije progesteronskih receptora od strane samog hormona. Prekid terapijske primene progesterona posle incijalne aplikacije doprinosi postizanju visoke stope apoptoze, mnogo više nego u slučajevima kontinuirane primene.

Imajući u vidu sve navedeno kod ekstremno gojaznih pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma izbor terapijskog modela trebao bi da omogući postizanje optimalnog efekta uz što manji rizik od razvoja komplikacija. Kako većina ovih pacijentkinja ima dobro diferentovane forme endometroidnog karcinoma u početnom I stadijumu bolesti, kod njih bi terapijski izbor podrazumevao manje invazivne, ne hirurške metode kao što su hormono ili zračna terapija.

Kod pacijentkinja u višim stadijumima bolesti, koje čine značajno manji deo ove populacije, tretman bi bio hirurški, pri čemu bi prednost imala otvorena hirugija, ili pak radiološki.

HIPERKALCEMIJA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM: DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Marijana Milović-Kovačević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija

Hiperkalcemija je frekventna metabolicka komplikacija kako kod solidnih karcinoma tako i kod hematoloških malignaniteta. Maligna bolest je drugi najčešći uzrok hiperkalceije u odraslih. Pacijenti koji boluju od karcinoma dojke, multiplog mijeloma, sitnoćelijskog karcinoma pluća i renalnog karcinoma imaju povišeni rizik za razvoj hiperkalcemije. Pacijenti sa malignom hiperkalcemijom često imaju lošu prognozu. U bolesnika sa malignitetom razmak između otkrića hiperkalcemije i smrti je često manji od 6 meseci. Uzroci hiperkalcemije su mnogobrojni, ali hiperparatireoza i karcinomi čine 90% slučajeva. Lažno pozitivni nalazi hiperkalcemije se javljaju kod hemokoncentracije ili povećanja proteina u serumu, posebno albumina, zbog čega je poželjno meriti jonizovan kalcijum. Primarna hiperparatireoza je opšti poremećaj metabolizma kalcijuma, fosfata i kostiju zbog povećanog lučenja paratireoidnog hormona. Prekomerna koncentracija hormona u cirkulaciji obično uzrokuje hiperkalcemiju i hipofosfatemiju. Adenomi su najčešće smešteni u donjoj paratireoidnoj žlezdi. Paratireidni karcinom je ekstremno retka bolest i obično nije agresivnog karaktera. Čak i rekurentni paratireoidni.karcinom ima indolentan tok i lokalno širenje te je dugoročno moguće lokalno hirurško lečenje. Hiperparatireoza je često deo MEN 1 i MEN 2 sindroma. Hiperparatireoza se može tretirati i konzervativno uz periodične kontrole koštane i bubrežne funkcije, s obzirom na visok rizik gubitka gustine kostiju, uz brz razvoj osteorpooze,.treba razmotriti hirurško lečenje. Familijarna hipokalcijurična hiperkalcemija ili familijarna benigna hiperkalcemija se nasleđuje kao autozomno dominantno oboljenje i često je praćena povišenom bubrežnom resorpcijom. Hiperkalcemija bilo kog uzroka može izazvati depresiju, metalnu zbunjenost, anoreksiju , mučninu povraćanje, opstipaciju, reverzibilne poremećaje tubula bubrega, obilno mokrenje, promene u elektrokrdogramu –kratak QT interval, i posledično moguće srčane aritmije.

HYPERCALCEMIA IN PATIENTS WITH CANCER: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Marijana Milovic-Kovacevic
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Hypercalcaemia is defined as elevated calcium (Ca2+) levels in the blood. Normal albumin-corrected serum calcium levels are 8–10 mg/dl or 2.0–2.5 mmol/l, but reference values may differ slightly between laboratories. Hypercalcaemia is a frequent metabolic complication of both solid cancers and haematological malignancies, with a reported incidence of 20%–30% (Stewart 2005). Patients suffering from breast cancer, multiple myeloma, small cell lung cancer and renal cell carcinoma appear to be most at risk for developing hypercalcaemia. Patients with hypercalcaemia of malignancy often have a poor prognosis.

Bone destruction by osteolytic metastasis is the main cause of hypercalcaemia of malignancy. It is caused primarily by osteoclast activation as a result of tumoural secretion of parathyroid hormone-related protein (PTHrP). PTHrP causes hypercalcaemia through an increase in expression of receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand (RANKL) in bone, which consequently causes osteoclast activation by binding to RANK, present on their surface.

Early manifestations of hypercalcaemia can be very insidious, including fatigue, muscle weakness, depression, vague abdominal pain, constipation and anorexia. They can be easily mistaken for manifestations of the underlying malignant disease.

Besides non-specific gastrointestinal manifestations, hypercalcaemia can sporadically cause pancreatitis and a predisposition to peptic ulcers. Renal complications can be subdivided into acute and chronic complications. An acute rise in calcium level in the blood causes renal vasoconstriction and natriuresis-induced volume contraction, leading to a reversible fall in glomerular filtration. Long-lasting hypercalcaemia induces concentrating defects, leading to nephrogenic diabetes insipidus). Also, renal tubular acidosis, nephrolithiasis and chronic renal insufficiency are observed. The degree of neuropsychiatric disturbances varies with calcium concentrations, starting with slight cognitive dysfunction and anxiety with moderate hypercalcaemia, and evolving into hallucinations, psychosis, somnolence and coma with high calcaemia. Cardiovascular complications have a tendency towards hypertension and accelerated calcium deposition in endothelial structures. Urinary calcium excretion is usually high normal or elevated. In rare cases this parameter is low (in milk-alkali syndrome, use of thiazide diuretics and familial hypocalciuric hypercalcaemia).

IN EXTENSO

Hiperkalcemija je frekventna metabolička komplikacija kako solidnih karcinoma, tako i hematoloških malignaniteta.

Maligna bolest je drugi najčešći uzrok hiperkalcemije u odraslih. Paciejnti koji boluju od karcinoma dojke, multiplog mijeloma, sitnoćelijskog karcinoma pluća i renalnog karcinoma imaju povišeni rizik za razvoj hiperkalcemije. Pacijenti sa malignom hiperkalcemijom često imaju lošu prognozu. U bolesnika sa malignitetom razmak između otkrića hiperkalcemije i smrti je često kraći od 6 meseci. Uzroci hiperkalcemije su mnogobrojni, ali hiperparatireoza i karcinomi čine 90% slučajeva. O optimalnom lečenju hiperparatireoidoze se jos uvek raspravlja.

Lažno pozitivni nalazi hiperkalcemije se javljaju kod hemokoncentracije ili povećanja proteina u serumu, posebno albumina, zbog čega je poželjno meriti jonizovan kalcijum.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Poremećaj paratireoidne žlezde	**Posledica vitamin D**
Primarna hiperparatireoza a) Solitarni adenoma b) multipla endokrina neoplazija 2. Terapija litijumom /10%/ 3. Familijarna hipokalcijurična hiperkalcemija ili familijarna benigna hiperkalcemija/	1. Intoksikacija vitaminomD 2. povišen 1.25 (OH)2D sarkoidoza i ostale granulomatozne bolesti 3. Idiopatska hiperkalcemija dijeta

Maligna bolest 1. Solidni tumori sa metastazama /dojka/ 2. Solidni tumori sa humoralno izazvanom hiperkalcemijom /pluća, bubrezi/ 3. hematološke maligne bolesti(multipli mijelom, limfom, leukemija)	**Zbog brze koštane razgradnje** 1. hipertireoza 2. Imobilizacija 3. Tiazidi 4. Intoksikacija vitaminom A
	Zbog bolesti bubrega 1. Teška sekundarna hiperparatoireoza 2. Intoksikacija aluminijem 3. Milk alkalni sindrom

Primarna hiperparatireoza je opšti poremećaj metabolizma kalcijuma, fosfata i kostiju zbog povećanog lučenja paratireoidnog hormona. Prekomerna koncentracija hormona u cirkulaciji obično uzrokuje hiperkalcemiju i hipofosfatemiju. **Adenom**i su najčešće smešteni u donjoj paratireoidnoj žlezdi. **Paratiroidni karcinom** je ekstremno retka bolest i obično nije agresivnog karaktera. Čak i rekurentni paratireoidni karcinom ima indolentan tok i dugotrajno isključivo lokalno širenje, te je dugoročno moguće lokalno hirurško lečenje.

Hiperparatireoza je često deo MEN 1 i MEN 2 sindroma. MEN 1 Wermerov sindrom- hiperparatireoza, tumor hipofize, tumor pankreasa. MEN 2 drugi skup endokrinih poremećaja sastoji se od hiperpar, sa feohromocitomom, i medularnim karcinomom štitnjače. Hiperparatireoza može biti asimptomatska ili simptomatska sa istim vrednostima biohemisjkih poremećaja. Hiperparatireoza se moze tretirati i konzervativno uz perodične kontrole koštane i bubrežne funkcije, s obzirom na visok rizik gubitka gustine kostiju, uz brz razvoj osteorpooze treba razmotriti hirurško lečenje.

Familijarna hipokalcijurična hiperkalcemija ili familijarna benigna hiperkalcemija/ se nasleđuje kao autozomno dominantno oboljenje i često je praćena povišenom bubrežnom resorpcijom.

SIMPTOMI

Hiperkalcemija bilo kog uzroka može izazvati depresiju , metalnu zbunjenost, anoreksiju, mučninu povraćanje, opstipaciju, reverzibilne poremećaje tubula bubrega, obilno mokrenje, promene u elektrokrdogramu –kratak QT interval, i posledično moguće srčane aritmije.

Fosfatemija je obično niska u humoralnoj hiperkalcemiji maligniteta i hiperparatiroidizmu, ali je obično elevirana u metastatskoj bolesti i prisustvu koštanih metastaza.

Serumski PTH nivoi: u slučaju primarnog hiperparatireoidizma i intoksikacije litijumom, intaktni PTH se očekuje da bude neadekvatno normalnih vrednosti ili visok. Svi ostali uzroci su udruženi sa niskim, suprimiranim nivoima PTH.

Vitamin D metaboliti mogu biti određivani ukoliko maligna bolest nije jasna i ako vrednosti PTH i PTHrP nisu elevirane.

Uobičajeno simptomatska hiperkalcemija nastaje kod Ca većih vrednosti od 3 mmol/l, dok se sa vrednostima Ca 3.7-4.5 mmol/l javlja koma i srčani arest.

ETIOLOGIJA U MALIGNIM BOLESTIMA

Osteolitične metastaze

Koštana destrukcija kao posledica osteolitičkih metastaza je glavni uzrok maligne hiperkalcemije. Primarno je uzrokovan pojačanom osteoklastnom aktivacijom kao rezultat tumorske sekrecije parathyroid hormone-related protein (PTHrP). PTHrP uzrokuje hiperkalcemiju kroz povišenu ekspresiju RECEPTOR aktivatora nuclear factor kappa-B Ligand (RANKL) u kostima, što sledstveno uzrokuje osteoklastnu aktivnost-vezivanjem za RANK u kostima, koji je lokalizovan na površini kosti.

LIMFOMI I MM 1.25-Dihydroxyvitamin D

Elevirani nivoi 1.25-dihidroksivitamin D (1.25-D) su najčešći razlog hiperkalcemije u limfomu, putem povećane intestinalne apsorpcije kalcijuma. U limfomima i mijelomima, maligni limfociti su sposobni da produkuju PTH-nezavisan od konverzije vitamuna D uzrokujući hiperkalcemiju.

TRETMAN

Osnovni tretman hiperkalcemije je lečenje maligniteta. Često navedeno nije moguće zbog narušenog opšteg stanja pacijenta, kao posledica metastatske bolesti.

Povećana urinarna ekskrecija kalcijuma

Teoretski, blokiranje (Na/K/Cl) nosača u Henleovoj petlji korišćenjem diuretika (npr. furosemid može povećati kalciuriju).

Inhibicija resorpcije kostiju

Bisfosfonati. Bisfosfonati su nehidrosolubilni analozi neorganskih pirofosfata. Njihov mehanizam delovanja je apsorpcija koštanog hydroksiapatita, i na taj način inhibišu kalcijumsko oslobađanje intereakcijom sa metaboličkom aktivnošću osteoklasta. Treba imati na umu da njihov maksimalni učinak nastaje tek nakon 2-4 dana, što zahteva prvobitne druge mere lečenja uz brže delovanje. Zoledronat je postao terapija izbora za rak indukovanu hiperkalcemiju zbog svoje još veće potencije (88% do 70% pacijenata je postiglo normokalcemiju nakon tretmana jednom dozom zolendronata i pamidronata, respektivno), kao i znatno kraće trajanje infuzije (15- 30 minuta).

Denosumab. Monoklonalno antitelo denosumab blokira RANKL, koji igra pivotalnu ulogu u osteoklastnoj activaciji. Posebno se preporučuje za hiperkalcemiju refraktornu na bisfosfonate. Potencijalna toksičnost je osteonekroza i bezbedna je administracija i kod pacijentkinja sa sniženom renalnom funkcijom.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi inhibišu osteoklastima uslovljenu koštanu resorpciju in vitro i dovode do sniženog preuzimanja gastrointestinalnog kalcijuma. Uglavnom se primenjuju kod pacijenata sa malignitetima koji su osetljivi na primenu steroida.

KARDIOLOŠKA TOKSIČNOST KONKOMINATNE PRIMENE ADJUVANTNE ZRAČNE TERAPIJE I TRASTUZUMABA KOD PACIJENTKINJA SA KARCINOMOM DOJKE

Sandra Radenković[1], Jasmina Mladenović[1]

[1]Klinika za radiološku onkologiju i dijagnostiku, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Standardna adjuvantna terapija pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke znacajno povecava prezivljavanje, kao i vreme bez progresije bolesti. Adjuvantna zracna terapija se obično primenjuje nakon adjuvantne hemioterapije, a uporedo sa trastuzumabom, što može da dovede do pojave potencijalnih neželjenih efekata, naročito kardiološke toksičnosti.

Zračna terapija leve dojke ili zida grudnog koša može biti udružena sa ozračivanjem odredjenog volumena srca, što kasnije može da dovede do razvoja različitih promena na srcu. Kardiološka toksičnost nakon radioterapije se može manifestovati u vidu aritmija, perikarditisa, kardiomiopatije, ishemične bolesti a učestalost ovih dogadjaja zavisi od doze i volumena ozračenog srca. Ipak, in vitro i in vivo studije su pokazale da primena trastuzumaba uporedo sa zračnom terapijom povecava antitumorski efekat zračenja. Ipak ostaje važno pitanje da li istovremena primena radioterapije i trastuzumaba povećava učestalost kardiološke toksičnosti. Različiti biomarkeri i metode pracenja pacijentkinja su ispitivani u vise studija. Pokazano je da su Troponin C i natriuretski peptid (BNP) najadekvatniji markeri praćenja srčane funkcije. Takodje, merenje ejekcijone frakcije leve komore predstavlja jedan od najvažnijih parametara srčane funkcije. Pored toga važno je napomenuti da savremene tehnike zračenja, kao što su 3D konformalna radioterapija, IMRT, protonska terapija, zračenje dojke u pronaciji i parcijalno ozračivanje dojke, mogu da potpuno zaštite ili smanje volumen srca koji bi potencijalno mogao biti u zračnom polju.

Studije su pokazale da je adjuvantna primena konkomitantne zračne terapije i trastuzumaba bezbedna i da je pojava kardiovaskularnih dogadjaja retka.

Ključne reči: kardiotoksičnost, radioterapija dojke, trastuzumab

CARDIOTOXICITY OF CONCOMITANT ADJUVANT RADIOTHERAPY AND TRASTUZUMAB IN BREAST CANCER PATIENTS

Sandra Radenkovic[1], Jasmina Mladenovic[1]

[1] Department of radiation oncology and diagnostics, Institute of oncology and radiology of Serbia

Background: The standard adjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer significantly increase survival, as well as relapse free survival. Postoperative radiotherapy (PRT) is usually administered after adjuvant chemotherapy, but concomitant with trastuzumab. This raises concerns about potential adverse events, particularly cardiac toxicity.

Irradiation of the left breast or chest wall may be associated with the cardiac exposure and increased cardiac morbidity. Cardiac toxicity following RT can manifest as arrhythmias, pericarditis, congestive heart disease, ischemic heart disease or valvular disease, and frequency depend mainly on the dose and irradiated volume of the heart. However, *in vitro* and *in vivo* studies have shown that application of trastuzumab concurrently with radiation increases the antitumor effect of radiation. The most important question remains whether the concomitant RT and trastuzumab increases cardiotoxicity.

Measurements of left ventricular ejection fraction (LVEF) represent the most important parameter for monitoring of cardiotoxicity. Also different biomarkers and methods of cardiotoxicity monitoring have been investigated in several studies. It has been shown in few studies that cardiac troponin and brain natriuretic peptide (BNP) are the most adequate biomarkers for cardiac following. Moreover, it is important that with modern techniques of RT such as 3D conformal RT, IMRT, proton beam therapy, prone irradiation and partial breast irradiation it is possible to avoid or reduce dose to the heart.

Conclusions: Recent studies suggest that concomitant therapy with radiation and trastuzumab is probably appropriate and safe, considering that cardiovascular events occur rarely in these patients.

Key words: cardiotoxicity, breast radiotherapy, trastuzumab

IN EXTENSO

Uvod

Postoperativna radioterapija (RT) se danas standardno primenjuje nakon poštedne operacije ranog karcinoma dojke, kao i nakon mastektomije kod pacijenata sa povećanim rizikom za relaps bolesti. Povećana ekspresija HER2 u tumorskom tkivu javlja se kod 20-25% pacijenata sa karcinomom dojke i udružena je sa lošijom prognozom. Pokazano je da primena trastuzumaba poboljšava preživljavanje bez znakova relapsa i ukupno preživljavanje kod nodus pozitivnih i visoko rizičnih nodus negativnih pacijenata sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke.

Postoperativna RT se obično sprovodi nakon završene adjuvantne hemioterapije, a uporedo sa primenom trastuzumaba. Obe terapije, i trastuzumab i radioterapija mogu da budu udruženi sa povećanim rizikom za kardiološku toksičnost, te je potrebna posebna pažnja prilikom njihove konkomitantne primene.

Kardiotoksičnost zračne terapije

Ozračivanje srca tokom zračne terapije bolesnnica sa karcinomom dojke može dovesti do različitih promena na srcu i manifestovati se u vidu akutnog i hroničnog perikarditisa, perikardnog izliva, konstriktivnog perikarditisa, koronarne vaskularne bolesti, restriktivne kardiomiopatije, valvularnih mana ili aritmija. Razvoj ovih dogodjaja najviše zavisi od doze koju je primilo srce i volumena srca izloženog zračenju, kao i godina starosti pacijenta. Mladji pacijenti imaju veći rizik za pojavu kardiološke toksičnosti. Oštećenje srca koje se javlja tokom zračenja se odvija preko direktne apoptoze oštećenih ćelija, kao i nastajanjem mikrovaskularnih lezija. Krajnji rezultat je pojava fibroze koja se razvija više godina nakon završetka zračenja.

Kardiotoksičnost adjuvantne radioterapije bolesnica sa karcinomom dojke je ispitivana u nekoliko studija. U EBCTCG meta analizi objavljenoj 2005. godine, koja je uključila 42 000 žena u 78 trajala, pokazano je da primena radioterapije značajno produžava preživljavanje pacijenkinja sa ranim karcinomom dojke. Medjutim, studija je pokazala da su pacijenti sa postoperativnom RT imali veći mortalitet od srčanih

oboljenja (odnosilo se na starije tehnike zračenja) u odnosu na pacijente koji nisu imali RT, i to najviše u periodu nakon 15 godina od sprovedene RT.

Meta analiza koja je pratila 300 000 bolesnica je pokazala da je odnos mortaliteta (levo lokalizovani vs desno lokalizovani tumori) od srčanih oboljenja bio 1.2 (95% CI 1.04-1.38) tokom 10 godina nakon radioterapije i 1.58 nakon 15 godina praćenja za pacijente koji su zračeni u periodu od 1973-1982. godine. Za pacijente zračene tokom 1993-2001. godine, mortalitet od srčanih oboljenja iznosio je 0.96 (0.82-1.12) u periodu nakon 10 godina od sprovedene RT.

Ovi rezultati sugerišu da je od osamdesetih godina do danas napredak u planiranju radioterapije doveo do smanjenja kardiotoksičnosti, kao i mortaliteta od srčanih oboljenja kod bolesnica sa karcinomom dojke koje su zračene. Starije tehnike zračenja kao što su dvodimenzionalna radioterapija (2D) i aparati za zračenje (telekobalt aparat) koji su korišćeni u prošlosti nisu mogli da obezbede adekvatnu zaštitu srca tokom zračenja, kako to mogu nove tehnike zračenja, trodimenzionalna (3D) konformalna radioterapija i savremeni aparati (linearni akceleratori sa multilif kolimatorima). Bez obzira na razvoj savremene radioterapije u tretmanu pacijenata sa karcinomom dojke i dalje postoji u nekim slučajevima izvesni rizik da dodje do oštećenja srca pri sprovodjenju zračne terapije, a to je pre svega zbog anatomske pozicije srca, koje može biti postavljeno neposredno iza leve dojke uz sam zid grudnog koša.

Kardiotoksičnost zračne terapije i trastuzumaba

Prekliničke *in vitro* i *in vivo* studije su pokazale da konkomitantna primena trastuzumaba i radioterapije povećava antitumorski efekat radioterapije. Takodje postoje podaci da trastuzumab povećava radiosenzibilnost i zdravog tkiva, i da na taj način povećava toksičnost tretmana. Ipak ostaje važno pitanje da li istovremena primena radioterapije i trastuzumaba povećava učestalost kardiološke toksičnosti. Studije koje su ispitivale konkomitantnu primenu radioterapije i trastuzumaba imale su kratak period praćenja bolesnica, najduže do 3,7 godina. Retrospektivna studija MD Anderson centra je pokazala da zračna terapija nije povezana sa kardiotoksičnošću koja se javila nakon terapije trastzumabom. Monocentrična prospektivna studija Instituta Kiri, nakon perioda praćenja od 13 meseci, pokazala je da su pacijenkinje nakon konkomitantne primene radioterapije i trastuzumaba imale prihvatljiv nivo toksičnosti kože i srca. U istoj studiji, kada su poređene grupa pacijenkinja koje su zračene i primale trastuzumab i pacijentkinje koje su samo zračene, pokazano je da nije bilo razlike u toksičnosti kože.

NSABP-B31 studija koja je uključila 1503 pacijentkinja sa karcinomom dojke je zabeležila da nije bilo razlike u incidenci srčanih oboljenja prilikom poredjenja zračenja leve ili desne dojke/zida grudnog koša.

Istraživanje NCCTG N9831 je uključivalo 1286 pacijentkinja sa karcinomom dojke, od kojih je 908 pacijentkinja primilo konkomitanu adjuvantnu zračnu terapiju i trastuzumab, a 378 pacijentkinja primilo samo trastuzumab. Studija je potvrdila da nije bilo razlike u učestalosti kardiovaskularnih dogadjaja izmedju grupe bolesnica koje su zračene i onih koji nisu zračene, kao i da nije bilo razlike u učestalosti kardiovaskularnih dogadjaja izmedju bolesnica koje su zračile desnu ili levu stranu grudnog koša.

Kanadska studija koja je uključivala 59 pacijentkinja sa karcinomom dojke, od kojih je 44 primalo konkomitanu adjuvantnu zračnu terapiju i trastuzumab. Smanjenje ejekcione funkcije (EF) leve komore je u proseku iznosilo 4% izmedju grupa pacijentkinja koje su zračile levu stranu i onih koje su zračile desnu stranu hemitoraksa, ali nije pokazana statistički značajna razlika.

Ipak, HERA studija, koja je uključivala pacijentkinje koje su tek nakon završene hemioterapije i radioterapije primale trastuzumab, je pokazala da je bilo manje kardiovaskularnih oboljenja u poredjenju sa studijama kao što NSABP-B31 i NCCTG N9831 koje su pratile pacijenkinje sa konkomitanom adjuvantnom zračnom terapijom i trastuzumab.

Metode praćenja kardiotoksičnosti

Metode praćenja učestalosti i trajanja kardiotoksičnosti kod pacijentkinja sa karcinomom dojke nakon konkomitantne adjuvantne zračne terapije i trastuzumaba uključuju istoriju bolesti, klinički pregled EHO pregled srca i radiografiju pluća i srca. Pokazano je da su srčani Troponin i moždani natriuretski peptid (BNP) najadekvatniji markeri praćenja srčane funkcije, dok EHO srca i ventrikulografija predstavljaju dijagnostičke metode koje se najčešće koriste za procenu EF leve komore srca. EF leve komore srca predstavlja najvažniji parametar u praćenju funkcije srca kod pacijenata koje primaju kardiotoksičnu terapiju. Biomarkeri, kao što su endotelin i atrijalni natriuretski peptid, kao i magnetna rezonanca srca nisu prihvaćeni kao adekvatni metodi praćenja srčane funkcije kod ovih pacijentkinja.

Troponini I i T su veoma specifični i senzitivni markeri oštećenja miokarda i detektuju se u 4-12h nakon oštećenja miokarda i ostaju povišeni tokom 10 dana nakon oštećenja, te su za dugoročno praćenje neadekvatni. Kod pacijentkinja sa karcinomom dojke koje su primale antracikline, a koje su imale povišen nivo troponina tokom hemioterapije, posle hemioterapije učestala je smanjena EF, kao i razvoj srčane insuficijencije.

BNP se sintetiše u mozgu i u komorama kod opterećenja volumenom. Posle sintetisanja njegova inaktivna forma se pretvara u aktivni BNP i inaktivni N terminalni proBNP (NT-proBNP), koji je veoma stabilan u serumu. Brojne studije se potvrdile da je NT-proBNP veoma senzitivan biomarker srčane funkcije, i to kao dijagnostički, ali i kao prognostički marker kardiotoksičnosti kod pacijentkinja koje primaju hemioterapiju i radioterapiju. Pacijenkinje koje su imale povišen nivo NT-proBNP imaju veću verovatnoću da imaju asimptomatsko smanjenje ejekcione frakcije ili za kasniji razvoj srčane insuficijencije. Takodje, kod pacijenkinja koje su već imale kardiotoksične efekte hemioterapije ili radioterapije, nizak nivo NT-proBNP je povezan sa boljim oporavkom srčane funkcije.

Stadardni EHO pregled srca predstavlja zlatni standard za praćenje kardiotoksičnosti kod pacijenatkinja sa karcinomom dojke, jer obezbedjuje i morfološke i hemodinamske parametre, a ne samo procenat EF. Zbog varijacija od strane lekara koji vrši EHO pregled, EHO pregled srca se koristi najpre kod pacijentkinja sa karcinomom dojke koje se dugoročno prate od strane istog kardiologa.

Mogućnosti zaštite srca tokom sprovođenja zračne terapije

U današnje vreme mogu da se koriste različite tehnike da bi se što manje volumena srca ozračilo prilikom sprovodjenja postoperativne zračne terapije leve dojke ili zida grudnog koša. To podrazumeva primenu različitih manevara kojima se povećava distanca izmedju srca i zida grudnog koša, kao što su sprovodjenje zračenja u odredjenoj fazi disanja, ili zračenje u pronatornom položaju. Radioterapija prilagodjena disanju omogućije da se snop zračenja uključi samo u odredjenoj fazi respiratornog ciklusa - inspirijumu, kada se srce odvaja od zida grudnog koša, te se na taj način smanjuje srčani volumen koji bi eventualno bio u zračnom polju. Sprovodjenjem zračenja u pronaciji dojka se odvaja od zida grudnog koša i srca, čime se postiže da srce ostane u celini van zračnog polja. Takodje se koriste napredne tehnologije u sprovodjenju zračenja kao što su IMRT ili zračenje protonima. IMRT predstavlja modeliranje zračnog snopa po obliku i intenzitetu, tako da ciljni volumen dobije maksimalnu planiranu dozu uz adekvatnu poštedu okolnih organa. I terapija protonima ima za cilj da se redukuje doza ispod ciljnog volumena, a bazirana je na karakteristikama samih čestica protona. Na kraju, i promene u tradicionalnom ciljnom volumenu, da se umesto ozračivanja cele dojke, u pojedinim slučajevima primenjuje zračenje samo onog kvadranta dojke gde se nalazio primarni tumor tzv. parcijalno ozračivanje dojke, predstavlja način da srce u potpunosti bude van zračnog polja. Bez obzira što su ove nove tehnike pokazale zadovoljavajuće dozimetrijske rezultate, ipak je potrebno znatno duže praćenje pacijentkinja sa karcinomom dojke nakon završene RT da bi se pokazala eventualna kardiološka toksičnost.

Zaključak

S obzirom da se HER2 pozitivni tumori dojki smatraju za agresivniji tip karcinoma dojki, a da novije tehnike zračenja i noviji terapeutici obezbedjuju bolje preživljavanje pacijenkinja sa ovim tumorima, veoma je važno odredjivanje i praćenje kardiotoksičnosti konkomitantne adjuvantne zračne terapije i trastuzumaba.

METASTAZA U JETRI TOKOM ADJUVANTNE HORMONSKE TERAPIJE KOD BOLESNICE SA KARCINOMOM DOJKE I KARCINOMOM KOLOREKTUMA: MULTIDISCIPLINARNI TERAPIJSKI PROBLEM

Milan Žegarac[1,2], Srđan Nikolić[1,2], Jasmina Mladenović[3], Nada Santrač[1], Miroslav Đurašinović[4], Igor Đurišić[1], Luka Pejnović[1], Ivan Marković[1,2]

[1] Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd
[2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Dr Subotica 8, Beograd
[3] Klinika za radiologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd
[4] Kabinet za endoskopiju, Klinika za medikalnu onkologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd

Uvod: Jetra je treće mesto po učestalosti javljanja udaljenih metastaza karcinoma dojke, dok je kod kolorektalnog karcinoma to primarno mesto metastaziranja.

PRIKAZ SLUČAJA: Pacijentkinja uzrasta 49 godina pre 5 godina operisana je zbog tripleks karcinoma dojke. Tada je urađena radikalna mastektomija desno. Sprovedena je adjuvantna hemioterapija (HT), radioterapija, kao i hormonska terapija Tamoksifen, koju i sada uzima. Kod pacijentkinje je učinjena sekundarna rekonstrukcija latissimus dorsi režnjem, uz simetralizaciju leve dojke.

Na rutinskoj kontroli 5 godina nakon inicijalne operacije verifikovana je tumorska promena u levoj dojci klinički palpabilna, mamografski označena kao BI RADS LD 1.

U sklopu preoperativne pripreme, kao dodatak ultrazvuku abdomena, učinjena je kompjuterizovana tomografija, na kojoj je opisana solitarna promena u jetri, VIII segment, promera 45 mm. Upućena je na PET CT koji, pored promene u levoj dojci promera 13mm, opisuje i sekundarni depozit u jetri promera 50mm (SUV max 15,8), kao i zadebljanje zida sigmoidnog kolona (SUV max 31,2).

Kolonoskopski je verifikovana tumorska infiltracija sigmoidnog kolona, uz skoro potpunu opstrukciju, a nalaz biopsije je ukazao na Adenocarcinoma intestini crassi.

Pacijentkinja je operisana kada je urađena parcijalna resekcija leve dojke, resekcija sigmoidnog kolona I resekcija metastaze u VIII segmentu jetre. Definitivnim patohistološkim nalazom potvrđena je metastaza u jetri, primarni Adenocarcinoma sigmoidnog kolona, dok u LN nije bilo metastaza, a u levoj dojci je verifikovan oleogranulom. Ordinirana je HT po Folfox režimu.

Multidisciplinarni pristup je svakako neophodan u lečenju ovakvih pacijenata. Veoma je bitno praćenje pacijenata tokom adjuvantne terapije.

Ključne reči: Metastaza u jetri, karcinom dojke, karcinom sigmoidnog kolona

LIVER METASTASIS DURING ADJUVANT HORMONOTHERAPY IN A PATIENT WITH BREAST AND COLORECTAL CARCINOMA: MULTIDISCIPLINARY THERAPEUTIC PROBLEM

Milan Zegarac[1,2], Srdjan Nikolic[1,2], Jasmina Mladenovic[3], Nada Santrac[1], Miroslav Djurasinovic[4], Igor Djurisic[1], Luka Pejnovic[1], Ivan Markovic[1,2]

[1] Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia
[3] Radiology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[4] Endoscopy Department, Medical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Introduction: The liver is the third breast carcinoma metastatic site, while first for colorectal carcinoma.

CASE: A female patient aged 49 years was operated 5 years ago for triplex breast carcinoma. She underwent right radical mastectomy. After surgery, she has received adjuvant chemotherapy (HT), radiotherapy, and hormone therapy tamoxifen. The patient underwent secondary reconstruction on the right using latissimuss dorsi flap, as well as the symmetrisation on he left.

5-years after the initial surgery, at a routine control, left breast was diagnosed with clinically palpable "de novo" tumor, with mammography classification BI RADS LD1.

In addition to abdominal ultrasound that described a solitary lesion in the liver segment VIII, diameter 45 mm, computed tomography was performed and confirmed findings.

Patient was referred to the PET CT evaluation, which, in addition to changes in the left breast 13mm in size, described a secondary deposit in the liver 50mm in size (SUV max 15.8), as well as the thickening of the wall of the sigmoid colon (SUV max 31.2).

Colonoscopy verified a tumor infiltrating the sigmoid colon, with almost complete obstruction, and biopsy indicated Adenocarcinoma intestini crassi.

The patient had a partial resection of the left breast, resection of sigmoid colon and resection of metastases in the liver segment VIII. Definite pathohistology confirmed liver metastasis, primary Adenocarcinoma of the sigmoid colon, while lymph nodes were "clear" from metastases and breast lesion was diagnosed as oleogranuloma of the breast.

HT by the FOLFOX regimen was administered.

A multidisciplinary approach is necessary in the treatment of these patients. It is important to monitor patients during adjuvant therapy.

Key words: liver metastasis, breast carcinoma, sigmoid carcinoma

IN EXTENSO

UVOD

Jetra je treće mesto posle pluća i kostiju na kojima se javljaju metastaze karcinoma dojke.

Pojava metastaza u jetri nakon operacije karcinoma dojke a tokom adjuvantnog tretmana, svakako je znak progresije bolesti. Neophodno je uraditi kompletnu evaluacija takvog pacijenta što podrazumeva proveru lokoregionalnog statusa I da li postoje udaljene metastaze.

Pored kliničkog pregleda i standardnih dijagnostičkih procedura kao što je ultrasonografija ili mamografija, magnetnom rezonancom takođe procenjujemo lokalni status. Za proveru postojanja udaljenih metastaza koristi se vrednost tumorskog markera CA15.3, za stanje koštanog sistema radiografija i scintigrafija, dok je CT zlatni standard za pregled pluća i jetre. Pozitronska emisiona tomografija (PET) je najnovija dijagnostička metoda koja detektuje proširenost bolesti i daje nam informacije o broju i veličini metastaza u jetri.

Ako se utvrdi da su metastaze u jetri jedino mesto progresije bolesti, svakako treba utvrditi broj i veličinu promena u jetri, i razmišljati o mogućnosti resekcije metastaza. Metastaze u jetri se javljaju kod 12-15% slučajeva kao primarno mesto progresije, dok su resektabilne kod 5% pacijenata.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 49 godina operisana je pre 5 godina zbog tripleks kacinoma desne dojke kada je učinjena radikalna mastektomija. Patohistološki nalazi su pokazali da je reč o tripleks lobularnom invazivnom karcinomu T2 (25mm, 8mm i 5mm), HG2, NG2, sa 4 zahvaćena limfna nodusa desne aksile (N1, 4/14), ER:7, PR:7, HER 2:0.

Sprovedena je adjuvantna hemioterapija po AC protokolu, uz Taxol, zatim radioterapija desnog hemitoraksa i regionalnih limfatika, a potom je uvedena hormonska terapija Tamoksifen 20mg, koju pacijenkinja i dalje koristi. Pet godina nakon operacije, učinjena sekundarna rekonstrukcija desne dojke latissimus dorsi režnjem, uz simetralizaciju leve dojke.

Na rutinskoj kontroli 5 godina nakon inicijalne operacije verifikovana je tumorska promena u levoj dojci, promera 20mm, koja je klinički palpabilna, a mamografski okarakterisana kao BI RADS LD 1. Sprovedena je kompletna obrada, sa planom za patohistološku proveru promene iz leve dojke.

Na UZ abdomena verifikovana je solitarna promena 45 mm u VIII segmentu jetre, što je zatim potvrđeno na kompjuterizovanoj angiografiji.

Pacijenkinja je na predlog Konzilijuma za dojku upućena na PET CT, gde je verifikovana tumor u levoj dojci promera 13mm, sekundarni depozit u jetri 50mm (SUV max 15,8), kao i zadebljanje zida sigmoidnog kolona (SUV max 31,2).

Urađena je kolonoskopija pri čemu je uočena tumorska infiltracija sigmoidnog kolona sa skoro potpunom opstrukcijom. Učinjena je biopsija tumora sa nalazom Adenocarcinona intestini crassi.

Intraoperativno verifikovan veliki tumor sigmoidnog kolona sa infiltracijom jedne vijuge ileuma, kao i promena u VIII segmentu jetre, dijametra oko 50 mm. Urađena je parcijalna resekcija leve dojke, resekcija sigmoidnog kolona i ileuma, uz primarne anastomoze, a istovremeno i resekcija metastaze u VIII segmentu jetre.

Definitivni patohistološki nalaz pokazao je da sa radi o oleogranulomu dojke, metastatskom adenokarcinomu u jetri i invazivnom adenokarcinomu sigmoidnog kolona, bez zahvaćenih regionalnih nodusa (N0, 0/7). Od strane Konzilijuma za digestivni trakt ordinirana je hemioterapija po Folfox režimu.

DISKUSIJA

Adekvatnom evaluacijom bolesti ove pacijentkinje otkriven je karcinom sigmoidnog kolona kao drugi malignitet. Resekcija metastaze u jetri sa njenom patohistologijom omogućila je optimalnu terapiju za ovu pacijentkinju. Isključena je inicijalna pretpostavka da je progresija bolesti vezana za karcinom dojke već je otkriven karcinom sigmoidnog kolona sa metastazom u jetri. Pored ove pacijentkinje, na našem Institutu se leče još dve pacijentkinje sa karcinomom dojke kod kojih su se tokom adjuvantne terapije pojavile metastaze u jetri, a da nisu porekla osnovne bolesti. Kod prve pacijentkinje dokazane su metastaze porekla karcinoma pankreasa, a kod druge pacijentkinje kolorektalne metastaze.

Kod pacijenata gde je jetra jedino mesto progresije, uvek treba, ako je moguće, dobiti patohistološku potvrdu metastatskog depozita.

U našoj studiji od 32 pacijentkinje sa operisanim metastazama karcinoma dojke u jetri, izdvojili smo više prognostičkih faktora koji su uticali na tok bolesti. Tako pored histopatološke potvrde porekla metastaze, jako je bitno odrediti hormonski receptorski i HER2 status u metastazi.

Određivanjem hormonskog statusa u metastazi dobijamo informacije koje nam omogućavaju optimizaciju terapije. U studiji koja je ispitala značaj biopsije metastaza u jetri kod pacijentkinja sa karcinomom dojke, dokazano je poboljšavanje preživljavanja kod grupe pacijentkinja koje su dobile metastaze u prve 3 godine upravo kao posledica primene odgovarajuće terapije.

Zaključak

Multidisciplinarnim pristupom kod onkoloških pacijenata utičemo na tok bolesti. Histopatološka potvrda depozita u jetri svakako nam daje dobre smernice u lečenju ovih pacijenata.

TEŽINA SIMPTOMA KOD MALIGNE BOLESTI I NJENOG LEČENJA U POPULACIJI BOLESNIKA SA MALIGNOM BOLEŠĆU

Dagović S[1], Džodić R[2], Bošnjak S[3], Marković M[4]

[1]Centar za onkologiju, Klinički Centar "Kragujevac", Srbija
[2] Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju I radiologiju Srbije, Srbija
[3]Odeljenje za suportivnu onkologiju, Institut za onkologiju I radiologiju Srbije, Srbija
[4]Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija

Cilj: Cilj rada je bio da se ustanovi prisustvo i težina simptoma (bol, umor, mučnina, apetit, nedostatak vazduha, depresivnost, pospanost, anksioznost, uopšteno stanje, druge tegobe). Cilj rada je, takođe bio i određivanje veze između težine simptoma bolesti kao i ostalih parametara (pol, godine starosti, vrsta tumora, stadijum bolesti, lokalizacija, pojava metastaza, terapije) kao I međusobna povezanost.

Materijal i metode: Istraživanje sprovedeno u vidu opservacione studije.Podaci prikupleni putem ESAS upitnika koji su pacijenti popunjavali sami. Podaci o generalijama, dijagnozi, stadijumu bolesti, vrsti lečenja prikupljeni su iz prateće medicinske dokumentacije. Svaki pacijent je tokom istraživanja bio samo jednom anketiran. Istraživanjem obuhvaćena populacija pacijenata sa malignom bolešću koji su se javljali u onkološku ambulantu i ambulantu za lečenje kancerskog bola, Centra za onkologiju I radiologiju KC Kragujevac (Centralna Srbija-Šumadijski okrug) tokom 16 nedelja (septembar 2015-januar 2016g)

Rezultati: U istraživanju učestvovalo 108 pacijenata sa dijagnozom maligne bolesti (izuzev hematoloških maligniteta) u II, III, IV stadijumu bolesti. Muškog pola 74/108;ženskog 34/108; prosečna starost 63,63 ± 12,65 godina u opsegu od 31 - 85g; 57% lečenih naspram 43% nelečenih, kod 57% prisutna metastatska bolest,25% koštane metastaze .ESAS bol (4,43 ± 3,17), slabost/umor (4,94 ± 3,15), opšte stanje zdravlja (4,57 ± 2,66), anksioznost (3,02 ±3,09), depresivnost (2,93±3,18). Korelacija bol-opšte stanje zdravlja (p<0,0005), anksioznost (p<0,0005), gubitak apetita (p<0,0005), depresivnost (p<0,0005), slabost/umor(p=0,001). Slabost/umor bio je izraženiji kod žena..

Zaključak: Utvrđeno je prisustvo svih ispitivanih simptoma u populaciji bolesnika sa malignom bolešću. Opšte stanje zdravlja, slabost/umor i bol su bili najčešći simptomi i imali su najveće srednje vrednosti jačine tegoba. Stadijum bolesti, metastatska bolest, prisustvo koštanih metastaza i lečenje hemioterapijom su povezani sa brojem i jačinom simptoma. Bol, anksioznost, depresivnost i neka druga tegoba, utiču na opšte stanje zdravlja (feeling of well-being) i nezavisni su prediktori opšteg stanja zdravlja. ESAS skala je bila relativno dobra metoda za samoprocenu simptoma naših pacijenata za potrebe ovog istraživanja.

Ključne reči: simptomi, maligna bolest, ESAS upitnik, bol, opšte stanje zdravlja, umor/slabost, palijativno lečenje, metastaze.

SEVERITY OF CANCER-RELATED SYMPTOMS AND THEIR TREATMENT IN A POPULATION OF PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASE

Dagovic S[1], Dzodic R[2], Bosnjak S[3], Marković M[4]

[1] Center of Oncology, Clinical Center "Kragujevac", Serbia
[2]Department of Surgical Oncology, Institute of oncology and radiology of Serbia, Serbia
[3]Department for Supportive Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia
[4]Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia

Objective: The purpose of this observation study was to determine the connection between the severity of the symptoms (pain, fatigue, shortness of breath, depressed, anxiety, nausea, loss of appetite, drowsines, wellbeing, other problem) and other parameters like gender, age, tumor type, localization, appearance of metastasis, therapy and the stage of the disease.

Material and methods: The data was collected via ESAS survey with patients completing the questionnaire themselves. The patient data was collected with all medical documentation. Every patient was asked to fill out the survey only once during this study. This study covered patients with malignant diseases those who came in the Oncology and radiology center, Clinical Center Kragujevac (Central Serbia) during 16 weeks (Sep 2015. – Jan 2016.)

Results: 108 patients with a diagnosis of a malignant disease have participated in the study (except hematological malignancies) in II, III or IV stage of the disease. 74/108 were male and 34/108 were female; the average age was 63,63 ± 12,65 years range from 31 to 85 years old; 57% of those treated versus 43% of those not treated; 57% had presence of metastatic disease, 25% were bone metastasis. ESAS: pain (4,43 ± 3,17), fatigue(4,94 ± 3,15), loss of feeling of wellbeing (4,57 ± 2,66),anxiety (3,02 ±3,09), depressed(2,93±3,18). Correlations of pain –feeling of wellbeing (p< 0,0005); loss of appetite(p< 0,0005);-depressed (p< 0,0005); -fatigue (p=0,001).

Conclusion. Confirmed the presence of all investigated symptoms of malignant disease. Feeling of well-being, pain and fatigue are among the most frequently occurring symptoms experienced by patients with cancer. Pain, anxiety and feeling of well-being is dominated in advanced cancer patients. The skeletal metastasis site, stage of disease and palliative chemotherapy are connected with the appearance and severity of the symptoms. Pain, anxiety, depressed and other problems are independent predictors of feeling of well-being.

Key words: cancer related-symptoms, ESAS tools, feeling of well-being, pain, fatigue, site of metastasis, palliative care.

IN EXTENSO

UVOD

Savremeni pristup lečenju pacijenata obolelih od maligne bolesti predstavlja veliki klinički izazov. Specifično onkološko lečenje je tokom prethodne dve decenije značajno unapređeno u oblasti hirurgije, radioterapije i primenom hemio i imunoterapije. Koncept savremenog lečenja, osim specifične onkološke terapije, podrazumeva prevenciju i lečenje pratećih simptoma koji mogu nastati u svakoj fazi maligne bolesti. Palijativno zbrinjavanje dugo nije shvaćeno kao javni zdravstveni problem, nije bilo od prioritetnog značaja, pa je samim tim i teško implementirao u zdravstvene sisteme mnogih zemalja. Tako je potrošnja opioidnih analgetika dugo bila jedini pokazatelj stepena usvajanja i primene zvaničnih preporuka. Ovaj problem je prepoznat i od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Tokom 2009. godine je usvojena "Strategija za palijativno zbrinjavanje" na nacionalnom nivou (Sl. glasnik RS,br. 17/2009). Takođe, napravljen je „Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za lečenje hroničnog bola maligne etiologije", u okviru kog se nalaze i preporuke za lečenje mučnine i povraćanja, kaheksije, kašlja, dispneje i opstipacije (dopunjena verzija 2013.godine) a u skladu sa zvaničnim međunarodnim preporukama.

ESAS skala je u širokoj upotrebi i opšteprihvaćena u velikom broju zemalja kao metod za procenu intenziteta simptoma maligne bolesti. Najčešće se koristi u proceni simptoma kod pacijenata u odmakloj fazi maligne bolesti.

ESAS skala ne pruža potpunu i detaljnu procenu ispitivanih simptoma, ali je i pored toga odličan metod za relativno brzu procenu I određivanje prioriteta u simptomatskoj terapiji.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu opservacione studije preseka. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: 1. Pacijenti koji su prethodno onkološki lečeni ili je lečenje u toku; 2. Pacijenti koji prethodno nisu onkološki lečeni. Istraživanje je sprovedeno u Centru za onkologiju I radiologiju KC Kragujevac tokom 16 nedelja (05 septembar.2015g - 21.januar 2016g). Podaci su prikupljani od pacijenata putem ESAS upitnika. Svaki pacijent je tokom istraživanja bio samo jednom anketiran. Pacijenti su se izjašnjavali o devet najčešćih tegoba u protekla 24h (bol, mučnina, gubitak apetita, nedostatak vazduha, slabost/umor/malaksalost, depresivnost/neraspoloženje, pospanost/ošamućenost, anksioznost (uznemirenost, napetost, teskoba), pitanje: "Kako ste, vaše stanje uopšte? i Neka druga tegoba, navedite koja?

Za poređenje srednjih vrednosti promenljivih dve populacije u ovom radu je korišćen t-test za nezavisne uzorke. Poređenje srednjih vrednosti promenljivih više od dve populacije urađeno je pomoću analize varijansi. Povezanost kategorijskih promenljivih ispitana pomoću hi-kvadrat testa za tabele kontigencije, a povezanost numeričkih promenljivih ispitivana je pomoću Pirsonovog i Spirmanovog koeficijenta korelacije. Uticaj više promenljivih na numeričku promenljivu ispitivano je pomoću multivarijantne linearne regresije. Vrednosti promenljivih prikazani su pomoću aritmetičkih sredina, standardnih devijacija, frekvenci i procenata. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički. Rezultati se smatraju značajnim za $p < 0,05$.

REZULTATI i DISKUSIJA

Ukupan broj ispitanika sa dijagnozom maligne bolesti koji je učestvovao u ovom istraživanju je bio 115.

Obeležje	Grupe	Broj pacijenata	Procenat %
Pol	Muški	74	68,5
	Ženski	34	31,5
Primarna Lokalizacija tumora	Digestivni trakt	25	23,1
	Pluća	50	46,2
	Ginekološki maligniteti	7	6,4
	Urološki maligniteti	11	10,2
	Druge lokalizacije	15	13,8
Vrsta (HP)	Adenokarcinom	53	49,1
	Skvamo/planocelularni karcinom	21	19,4
	Mikrocelularni karcinom	6	5,5
	Ostalo	28	25,9
Stadijum bolesti	Stadijum II	9	8,3
	Stadijum III	36	33,3
	Stadijum IV	63	58,3
Metastatska bolest	Da	63	58,3
	Ne	46	42,6
Metastaze u kostima	Sa metastazama u kostima	27	25,0
	Drugo	3	2,7
Operacije	Bez operacije	41	38,0
	Operacija	43	39,8
	Drugo	24	22,2
Prethodno onkološko lečenje	Prethodno lečenje da	62	57,4
	Bez prethodnog lečenja	46	42,6

Tabela1: tabelarni prikaz karakteristika pacijenata

Legenda : Drugo- biopsije, nedefinisana stanja, dijagnostika u toku, nedostupni validni podaci.
Druge lokalizacije: ORL - maligniteti glave i vrata, CNS - maligniteti centralnog nervnog sistema

U okviru ovog istraživanja u kom je učestovalo 108 pacijenata, bilo je 74 muškaraca (68,5%) i 34 žena (31,5%). U ispitivanoj populaciji, najzastupljeniji je bio karcinom pluća (46,2%). Većinu pacijenata u istraživanju su činili pacijenti u trećem (34%) i četvrtom stadijumu bolesti (58%). Kod više od polovine pacijenata (58%) zabeleženo je prisustvo metastatske bolesti, u okviru istih, trećina je imala metastaze u kostima, što čini četvrtinu (25%) ukupnog broja ispitanika. Više od polovine pacijenata (57%) je u trenutku anketiranja imalo neko prethodno onkološko lečenje ili je lečenje bilo u toku. Najveći broj je imao kombinovano lečenje hemio/radioterapijom (27%), slede pacijenti kod kojih je u toku bilo lečenje hemioterapijom a pacijenata koji su bili na terapiji samo zračenjem je bilo 7%. Najmanji je procenat onih koji su na simptomatskoj terapiji(4%).

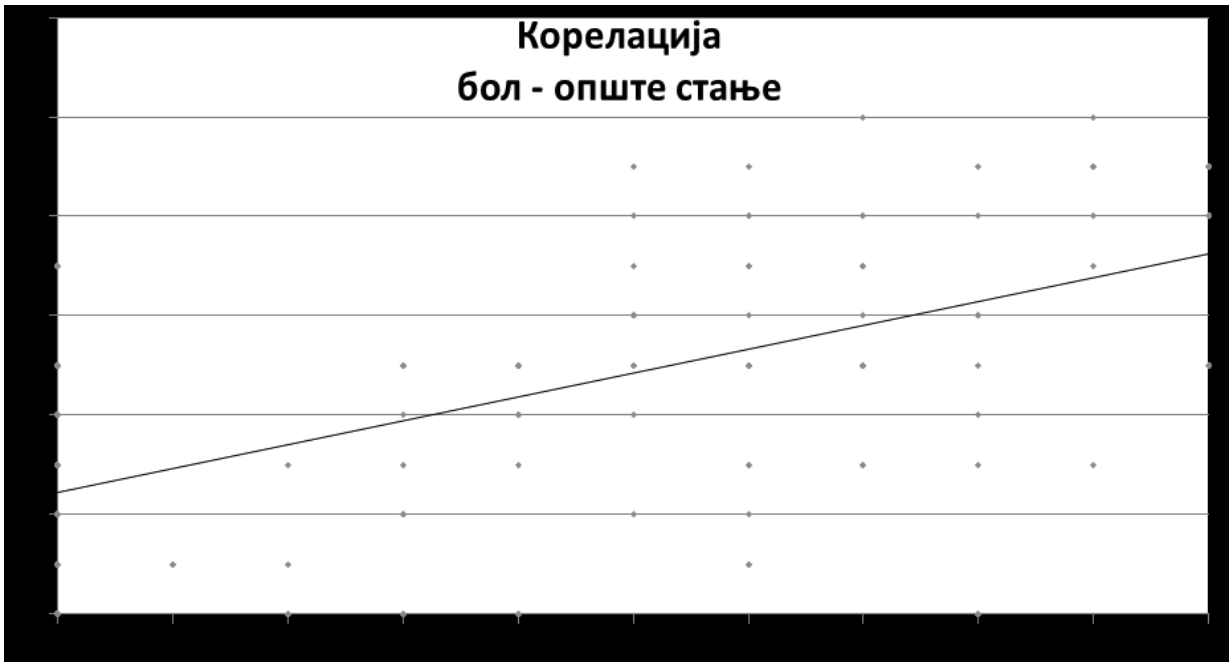
Obradom dobijenih podataka iz upitnika dobijeni su sledeći rezultati:

Obeležje	**Srednja vrednost**	**Standardna devijacija**
Bol	4,43	3,17
Mučnina	1,34	2,50
Gubitak apetita	2,75	3,14
Nedostatak vazduha	2,04	3,14
Slabost/umor/malaksalost	4,94	3,15
Depresivnost	2,93	3,18
Pospanost	2,45	2,88
Anksioznost	3,02	3,09
Opšte stanje zdravlja	4,57	2,66
Druge tegobe	1,81	2,73

Tabela2: Prikaz srednjih vrednosti težine simptoma

U ukupnom uzorku srednja vrednost intenziteta bola je bila 4,43 (umereno jak bol). Ovakva srednja vrednost bola se može smatrati značajnom, imajući u vidu da 24% pacijenata nije prijavilo bolove (ESAS bol = 0). Kada je u pitanju opšte stanje zdravlja, srednja vrednost jačine tegoba u drugom (4,78) i četvrtom stadijumu(5,23) je viša od srednje vrednosti u ukupnom uzorku (4,57). Anksioznost i depresivnost su imale vrlo slične srednje vrednosti jačine tegoba u malu korist anksioznosti(3,02 vs 2,93) i približan broj pacijenata je prijavio ove dve tegobe, anksioznost je prijavilo 65% pacijenata a depresivnost 64%. Mučnina je zabeležena u 30% ispitivane populacije i imala je najmanje srednje vrednosti jačine (1,34). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je najvišu srednju vrednosti težine simptoma u ukupnom uzorku bila zabeležena kod slabosti (malaksalost, umor), 39% pacijenata je prijavilo visok stepen slabosti (jačine 7-10 na ESAS skali).

Mada je zabeležena visoka statistička značajnost ($p < 0,0005$) kod nekoliko simtoma samo je u odnosu bola i opšteg stanja koeficijent korelacije $r \geq 0,5$ (0,569).



Grafik 1: Prikaz odnosa bol-opšte stanje

ZAKLJUČAK

Tokom istraživanja utvrđeno je prisustvo svih ispitivanih simptoma u populaciji bolesnika sa malignom bolešću. Opšte stanje zdravlja, slabost/umor i bol su bili najčešći simptomi i imali su najveće srednje vrednosti jačine tegoba. Stadijum bolesti, metastatska bolest, prisustvo koštanih metastaza i lečenje hemioterapijom su povezani sa brojem i jačinom simptoma. Metastaze u kostima su povezane sa istovremenom pojavom višestrukih simptoma. Bol , anksioznost i loše opšte stanje se pojavljuju češće u odmakloj fazi bolesti. Bol, anksioznost, depresivnost i neka druga tegoba, utiču na opšte stanje zdravlja (feeling of well-being) i nezavisni su prediktori opšteg stanja zdravlja. ESAS skala je bila relativno dobra metoda za samoprocenu simptoma naših pacijenata za potrebe ovog istraživanja.

FORUM PACIJENATA / PATIENTS FORUM

GRUPA ZA PODRŠKU PACIJENTIMA INSTITUTA I UDRUŽENJA PACIJENATA

Ana Jovićević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Radna grupa za podršku pacijentima osnovana je u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije 2007. godine. Članovi Radne grupe su pacijenti oboleli od malignih bolesti, članovi njihovih porodica, predstavnici udruženja pacijenata i stručnjaci Instituta.

Osnovna misija je unapredjenje položaja i kvaliteta života osoba obolelih od malignih bolesti što obuhvata:

1. Obezbedjivanje adekvatnih informacija o malignim oboljenjima, dijagnostici, savremenom lečenju, rehabilitaciji i palijativnom zbrinjavanju – kroz predavanja, forume, promotivne akcije i pripremu edukativnog materijala;
2. Zalaganje za bolje uslove za lečenje i rehabilitaciju onkoloških bolesnika, u Institutu i u zdravstvenom sistemu Srbije
3. Jačanje društvene osetljivosti za onkološke pacijente i njihove probleme
4. Povezivanje udruženja pacijenata radi razmene iskustava, zajedničkih aktivnosti i jačanja uloge pacijenata u društvu;
5. Unapređenje komunikacije izmedju udruženja pacijenata, pacijenata i zdravstvenih radnika.

U radu Radne grupe u ovom trenutku učestvuju predstavnici sledećih udruženja: Udruženja pacijenata obolelih od malignih oboljenja debelog creva i jetre, Udruženja žena obolelih i lečenih od raka dojke „Budimo zajedno", Nacionalnog invalidskog udruženja „ILKO" Srbije, Udruženja pacijenata sa retkim tumorima UPRT, Udruženja građana za borbu protiv raka jajnika „Progovori" i Udruženja laringektomisanih pacijenata Srbije.

PATIENT SUPPORT GROUPS AND ORGANISATIONS

Ana Jovicevic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Patient support group has been established at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia in 2007, members being cancer patients and their family members, representatives of local or national patient support organisations and caregivers.

The aim of this group is to improve the lives of people with cancer by following activities:

1. Providing up-to-date information on cancer diagnostics, treatment and support through meetings, campaigns and education material;
2. Advocacy for the better quality of cancer care at the Institute and in the healthcare system, including addressing legislative and regulatory issues that affect cancer care and research and changing public policy;
3. Raise public awareness of cancer patients and their problems;
4. Establishing communication between patient support organizations, exchange of experiences and joint activities
5. Improvement of communication between patients, patient groups and caregivers.

At this moment, members of the Patient support group are representatives of several organisations: Association of colorectal and liver cancers patients, Breast cancer patients association of „Let's be together", National disability association ILCO Serbia, Association of patients with rare tumours UPRT, Ovarian cancer association „Speak" and Association of laryngectomy patients.

MOGUĆNOSTI PODRŠKE IZVAN ONKOLOŠKIH USTANOVA

Nataša Milićević
Centar za palijativno zbrinjavanje I palijativnu medicinu "BELhospice"

Samo saznanje da se radi o malignoj bolesti snažno utiče na klvalitet života i pacijenta ali i članova porodice. Pored teških simptoma bolesti koji narušavaju kvalitet života samog pacijenta, kvalitet života kako pacijenta tako I njegovih najbližih, narušavaju I psihosocijalni faktori I česte duhovne dileme koje prate tok bolesti. Zato je pomoć potrebna celoj porodici. Pacijentu je potrebno specifično onkološko lečenje uz dobru kontrolu simptoma bolesti koju mu pružaju onkološke ustanove a svima njima zajedno psihosocijalna I duhovna podrška. Strategija za razvoj palijativnog zbrinjavanja u Srbiji predviđa pomoć pacijentima kroz službe kućnog lečenja i jedinice za palijativno zbrinjavanje koje su formirane u nekim opštim bolnicama. Dva osnovna problema ovog modela su što je na ovaj način rešen samo deo zdravstvenih problema dok su drugi aspekti zanemareni ili nedovoljno pokriveni i što zbog preterane birokratije ne postoji kontinuitet u zbrinjavanju pacijenata. Zbog toga su mnoge zemlje razvile lepezu različitih službi koje se bave onkološkim pacijentima. Najkvalitetnija I najsveobuhvatnija podrška se pruža kroz rad hospisa koji se formiraju kao dobrotvorne organizacije u lokalnoj zajednici. Savremeni hospisi pružaju dobru negu u skladu sa tradijicom srednjevekovnih hospisa i odličnu kontrolu simptoma bolesti u skladu sa dostignućima savremene medicine. Osim toga organizacijom rada u različitim okruženjima (u domu pacijenta, dnevnom centru, stacionaru) pružaju I najbolji kontinuitet zbrinjavanja I pomažu pacijentima da žive dostojanstveno do samog kraja u okruženju koje sami izaberu, ili koje im je potrebno u različitim fazama bolesti, a njihovim porodicama mogućnost da predahnu.

Ključne reči: palijativno zbrinjavanje, hospis, kontinuitet zbrinjavanja

SUPPORT OPTIONS OUTSIDE THE ONCOLOGY INSTITUTIONS

Natasa Milicevic
Centre for palliative care and palliative medicine "BELhospice"

Just knowing that it is a malignant disease strongly influences the patients' and their family members' quality of lives. In addition to severe symptoms that impair quality of life of the patient, psychosocial factors and frequent spiritual dilemmas that accompany the course of the disease impair the quality of life for both patients and their loved ones. Therefore the support is necessary for the whole family. The patient needs specific oncological treatment and good symptom control provided by oncology institutions and all of them need psychosocial and spiritual support. The Strategy for palliative care in Serbia envisages assistance to patients through home care services and palliative care units formed in some general hospitals. Two basic problems of this model are that support is provided just for medical issues, while other aspects of care are ignored or insufficiently covered and that due to excessive bureaucracy there is no continuity of care for the patients. Therefore, many countries have developed a range of different services dealing with cancer patients. The highest quality and most comprehensive support are provided through the hospices, which are established as a charitable organizations in the local community. Modern hospices provide good care in accordance with medieval hospices' tradition and excellent symptom control in accordance with the advances of modern medicine. Besides the services offered by one organization in different environments (patient's home, day center, in-patient unit) provide the best continuity of care and help patients to live with dignity until the very end in accordance of their choice or their needs at different stages of the disease. For their families that present the opportunity to take a break.

Key words: palliative care, hospice, continuity of care

SOCIJALNA PODRŠKA

Milijana Matorčević
Institut za onkologiju radiologiju Srbije

Cilj ovog rada je da se ukaže na značaj razvoja palijativnog zbrinjavanja u Srbiji , da se učesnici Foruma upoznaju sa raspoloživim izvorima podrške u našim uslovima i da se ukaže na značaj socijalne podrške u palijativnom zbrinjavanju.

Palijativno zbrinjavanje je aktivno, sveobuhvatno zbrinjavanje fizičkih , psihičkih I duhovnih potreba pacijenta i njegove porodice i sprovodi se od trenutka postavljanja dijagnoze bolesti, tokom lečenja, perioda praćenja i nakon smrti pacijenta .Socijalna podrška je integralni deo palijativnog zbrinjavanja.

Socijalna podrška podrazumeva dostupnost resursa u socijalnoj okolini koji pacijentu i porodici pružaju podršku u svakodnevnom životu i u kriznim situacijama i time doprinose njihovoj dobrobiti.

Kako se na socijalnu podršku gleda kao na multidimenzionalni koncept, razlikujemo različite oblike i izvore socijalne podrške. Najvećem broju pacijenta porodica pruža podršku. Porodica je u poziciju da pruža podršku i da joj je potrebna podrška. Oslanjanje usključivo na porodicu se pokazalo neprimernim, jer dovodi do fizičke, psihičke i finansijske iscrpljenosti.Najbolji rezultati se postuži kombinovanjem podrške porodice i drugih izvora iz sistema društvene zaštite, kao što su profesionalna podrška stručnih timova iz ustanova zdravstvene i socijalne zaštite kao i nevladinog sektora.

Važno je nastaviti borbu za to da socijalna podrška bude dopstupna svima kojima je potrebna i podržavati, hrabriti i osnaživati one koji rade na pružanju palijativnog zbrinjavanja.

Kljućne reči: podrška, palijativno zbrinjavanje

THE SOCIAL SUPPORT

Milijana Matorcevic
Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Aim of this work is to point out to importance of the palliative care in Serbia, and to inform the forum participants with available sources of support in our conditions, and also to point to importance of the social support in the palliative care.

The palliative care is an active, all-inclusive care of physical, psychical and spiritual needs of the patients and their families and it is carried out from the moment of making of disease diagnosis, and during the treatment, follow-up, and after death of the patient.

The social support is an integral part of the palliative care. The social support means availability of resources in the social analysis which gives support to the patient and the family in everyday life and critical situations, and by that, contributes to their well-being.

Since the social support is considered to be a multidimensional concept, there are different forms and sources of the social support. Family gives support to the biggest number of the patients. The family both gives and needs support. Reliance exclusively to the family was shown inappropriate, since it brings to physical, psychical and financial exhaustion. The best results are achieved by combining the family support and other sources of the system of social care, such as professional support of expert teams of the health and the social care institutions and non-government sector, as well.

It is important to continue striving for the social support to be available to everyone who needs it, and also to support, encourage and make stronger those who carry out the palliative care.

Key words: support, palliative care

USMENE PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA / ORAL PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS

RAK GRLIĆA MATERICE: RAZMERA PROBLEMA U SRBIJI

Stamatović Lj[1], Vasović S[1], Tomašević Z[1], Nedović J[2], Stefanović A[3], Jeremić K[3], Rajović J[4], Stanojević Z[5], Vukobradović Đorić N[6]

[1.] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije [2.] Klinički centar Kragujevac [3.] Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije [4.] Institut za onkologiju Vovodine [5.] Klinički centar Niš [6.] Roche d.o.o

Uvod: Tokom proteklih decenija, Srbija zauzima jedno od vodećih mesta među evropskim zemljama po učestalosti raka grlića materice.

Cilj: Cilj je bio da istražimo opterećenje karcinomom grlića materice u Srbiji u 2014. godini.

Materijal i metode: U periodu od 1.januara do 31.decembra 2014.godine, sprovedena je deskriptivna studija u šest referentnih onkoloških ustanova. Podaci su prikupljani iz medicinske dokumentacije svih pacijentkinja obolelih od raka grlića materice koji je dijagnostikovan i/ili lečen u bolnicama tokom posmatranog perioda.

Rezultati: Ukupan broj novodijagnostikovanih slučajeva raka grlića materice u Srbiji bio je 1087, što odgovara stopi incidencije od 33.03 na 100.000 žena starijih od 18 godina. Najveća stopa incidencije (59.03/100.000) zabeležena je u starosnoj grupi između 50 i 59 godina. U više od dve trećine žena bolest je dijagnostikovana u odmakloj fazi. Lokalno-uznapredovali stadijum bolesti (FIGO IIB-IIIB) u momentu dijagnoze registrovan je kod većine pacijentkinja (56,40%). Štaviše, 6.35% pacijentkinja imalo je metastatsku bolest (FIGO IV), dok su udaljene metastaze (FIGO IVb) otkrivene kod 3.68% bolesnica. Najveći broj (85.19%) pacijentkinja imalo je karcinom skvamoznih ćelija. Ukupan broj bolesnica lečenih od raka grlića materice bio je 2255.

Zaključak: Rezultati ove studije omoguávaju uvid u alarmantne činjenice koje se odnose na opterećenje rakom grlića u Srbiji - visoka stopa incidencije, dominacija uznapredovalih stadijuma u trenutku dijagnoze. To ukazuje na ogromne prepreke u vezi sa blagovremenim otkrivanjem ove bolesti u našoj zemlji i naglašava potrebu za definisanjem i sprovođenjem smernica koje bi omogućile prevazilaženje navedenih izazova i doprinele boljem ishodu lečenja ovih bolesnica.

Ključne reči: cervikalni karcinom, incidencija, Srbija

BURDEN OF CERVICAL CANCER IN SERBIA

Stamatovic Lj[1], Vasovic S[1], Tomasevic Z[1], Nedovic J[2], Stefanovic A[3], Jeremic K[3], Rajovic J[4], Stanojevic Z[5], Vukobradovic Djoric N[6]

[1.] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, [2.] Clinical center Kragujevac [3.] Clinic for gynecology and obstetrics Clinical center of Serbia [4.] Institute for oncology of Vojvodina [5.] Clinical center Niš [6.] Roche d.o.o

Background: During the past decades, Serbia occupies one of the leading places among European countries concerning the incidence of cervical cancer.

Aims: We aimed to investigate the burden of cervical cancer in Serbia in 2014.

Materials and methods: During the period from January 1 to December 31, 2014, a descriptive study was carried out at six national referral cancer hospitals of Serbia. Data were obtained from the medical records of all cervical cancer patients who were diagnosed and/or treated in these hospitals over the period observed.

Results: The total number of newly diagnosed cases of cervical cancer in Serbia was 1087, which corresponded to incidence rate of 33.03 per 100,000 females older than 18 years. The highest incidence rate (59.03/100.000) was observed in the age group between 50 and 59 years. More than two-third of the cases are detected in an advanced stage of disease. Majority of the patients (56.40%) were diagnosed locoregional advanced stage (FIGO IIB-IIIB). Moreover, 6.35% of patients were metastatic (FIGO IV), with the 3.68% of cases having distant metastases (FIGO IVB). The vast majority (85.19%) of cases had squamous cell carcinoma. The total number of treated cervical cancer patients was 2255.

Conclusion: Specifically, the results of this study gain insight into critical and alarming facts related to cervical-cancer burden (high incidence rate, predominance of advanced cancer stage at diagnosis), indicating huge constraints related to timely detection of this disease in our country. There is a need to design a framework for overcoming identified challenges.

Key words: cervical carcinoma, incidence, Serbia

RAK GRLIĆA MATERICE – PUT PACIJENTA U SRBIJI

Stamatović Lj[1], Tomašević Z[1], Vasović S[1], Pažin V[2], Nejković L[2], Mandić A[3], Nedović J[4], Todorovska I[5], Radlović P[1], Tomašević A[1], Vukobradović Đorić N[6]

[1.] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije [2.] Ginekološko akušerska klinika "Narodni front" [3.] Institut za onkologiju Vovodine [4.] Klinički centar Kragujevac [5.]Klinički centar Niš [6.] Roche d.o.o

Uvod: Sagledavanje kliničkog puta pacijenta u "stvarnom svetu", u pogledu celokupnog zbrinjavanja i ishoda, moglo bi biti korisno u uspostavljanju sveobuhvatne strategije za poboljšanje kvaliteta lečenja onkoloških pacijenta.

Cilj: Da se učini osnovna analiza puta pacijentkinja sa rakom grlića materice kroz dijagnostiku i lečenje u Srbiji u 2014.

Materijal i metode: U periodu od 1. januara do 31. decembra 2014. godine, sprovedena je deskriptivna studija u referentnim onkološkim institucijama. Podaci su prikupljani iz medicinske dokumentacije svih pacijentkinja obolelih od raka grlića materice koji je dijagnostikovan i/ ili lečen u bolnicama tokom posmatranog perioda.

Rezultati: U ovoj studiji, 68.3% pacijentkinja sa karcinomom grlića materice dobilo je uputnu dijagnozu u primarnoj ili sekundarnoj zdravstvenoj ustanovi. Prosečno vreme između prvog javljanja lekaru do upućivanja u referentni centar i konačne histopatološke potvrde malignog tumora je 23.91 ± 16.22 dana (u rasponu od 7 do 60 dana). Procenjeno vreme između vremenskih tački dijagnoze raka grlića materice i indikovanog lečenja bilo je: do operacije – 4.2 ± 2.4 nedelje, do započinjanja radioterapije – 9.6 ± 2.8 nedelje, do primene hemioterapije - 5.3 ± 4.1 nedelja. Prvu liniju hemioterapije (sa mono cisplatinom kao najčešće primenjenom terapijom) primilo je 266 žena, sa medijanom trajanja odgovora od 7 meseci.

Zaključak: Postoje brojni izazovi koji se odnose na zbrinjavanje raka grlića materice u Srbiji, kao što su produženo čekanje na dijagnostičke i terapijske procedure, kao i nedostupnost važnih opcija sistemskog lečenja. Rezultati ove studije daju mogućnost za formulisanje nacionalne strategije kojom bi se uspešnije prevazilazile navedene prepreke.

Ključne reči: karcinom grlića materice, put pacijenta, Srbija

CERVICAL CANCER PATIENT JOURNEY IN SERBIA

Stamatovic Lj[1], Tomasevic Z[1], Vasovic S[1], Pazin V[2], Nejkovic L[2], Mandic A[3], Nedovic J[4], Todorovska I[5], Radlovic P[1], Tomasevic A[1], Vukobradovic Djoric N[6]

[1.] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, [2.] Clinic for gynecology and obstetrics "Narodni front" [3.] Institute for oncology of Vojvodina [4.] Clinical center Kragujevac [5.] Clinical center Niš [6.] Roche d.o.o

Background: Insight into "real-world" clinical pathway to the overall management and outcomes could be useful in establishing comprehensive cancer strategies for patient journey quality improvement.

Aim: We performed the baseline assessment of cervical cancer patient pathway through diagnosis and treatment in Serbia in 2014.

Materials and methods: During the period from January 1 to December 31, 2014, a descriptive study was carried out at national referral cancer hospitals. Data were obtained from the medical records of all cervical cancer patients who were diagnosed and/or treated in these hospitals over the period observed.

Results: In this study, 68.3% of the patients with cervical cancer received pre-referral diagnosis of malignancy at primary or secondary health-care facilities. The average time between patient's first presentation to the health care provider at the referral hospital and the final histopathological confirmation of the malignant tumor was 23.91±16.22 days (ranged from 7 to 60 days). The estimated elapsed period between time-point of the cervical cancer diagnosis and indicated treatment options were as follows: until the time-point of surgery – 4.2±2.4 weeks, until the beginning of the radiotherapy - 9.6±2.8 weeks, until the beginning of the chemotherapy – 5.3±4.1 weeks. First-line chemotherapy (with mono cisplatin as most frequently used therapy) received 266 women, with median duration of response of 7 months.

Conclusion: There are numerous challenges related to cervical cancer management in Serbia, such as delayed access to diagnostic and treatment procedures, as well as limited treatment options. These findings provide opportunities to design a framework for overcoming identified hurdles.

Key words: cervical cancer, patient journey, Serbia

INFORMISANOST BOLESNIKA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM O NJIHOVOJ BOLESTI I LEČENJU

Stanišić – Trenevski Jadranka [1], Kovčin Vladimir [2], Miljanović Dušica [3]

Udruženje pacijenata obolelih od karcinoma debelog creva i jetre, Patrijarha Dimitrija 36, Beograd
Dom zdravlja „Voždovac", Ustanička 16a, Beograd
KBC „Bežanijska kosa", Bežanijska kosa b.b, Beograd
PBŠ „Dimitrije Davidović" Tošin Bunar 17, Zemun

Uvod: U Srbiji, kolorektalni karcinom je među vodećim malignitetima, kako po učestalosti, tako i kao uzrok umiranja, bez obzira na pol. U sveobuhvatnom zbrinjavanju bolesnika sa rakom debelog creva, razumevanje samih pacijenata i njihovo aktivno učestvovanje u sprovođenju strategije lečenja je veoma važno.

Cilj: Želeli smo da procenimo nivo svesti pacijenata o svojoj bolesti i mogućnostima lečenja, kao i informisanost o udruženju pacijenata.

Materijal i metod: Korišćen je upitnik od 27 pitanja, podeljenih u nekoliko segmenata: osnovni demografski podaci, informisanost i stavovi o bolesti i lečenju, kao i informisanost o samom Udruženju. Pitanja su razvijena na osnovu pretrage literature i dostupnih upitnika, a validacija i kulturološka adaptacija pitanja sprovedena je od strane lekara i samih pacijenata, pre započinjanja istraživanja. Istraživanje je sprovedeno u referentnim i nereferentnim onkološkim centrima u Srbiji, tokom tromesečnog perioda u 2016. godini.

Rezultati: Upitnik je popunilo 181 pacijenata sa rakom debelog creva, prosečne starosti 63 godine (19-82). Preko 50% imalo je simptome duže od 3 meseca pre prvog upućivanja lekaru. Što se tiče proširenosti bolesti, 36% pacijenata ne zna stadijum svoje bolesti. Oko polovine pacijenata smatra da nema uopšte , ili imaju vrlo malo, informacija o opcijama lečenja. Naime, 54 % pacijenata nije svesno šta su biološki lekovi, dok većina (82%) ne zna razliku između hemioterapije i bioloških lekova. Pacijenti dobijaju najpouzdanije informacije od lekara , ali je nivo informacija ograničen . Što se tiče zdravstvenog sistema, 44% pacijenata misli da bi bolje bili zbrinuti u Evropi, uglavnom zbog bolje dostupnosti lekova. Većina pacijenata nije upoznato sa postojanjem udruženja pacijenta.

Zaključak: Na osnovu ovih rezultata, postoji potreba za akcijama koje će poboljšati nivo znanja o zbrinjavanju kolorektalnog karcinoma među pacijentima i koje bi ojačale njihovu saradnju sa lekarima.

Ključne reči: kolorektalni karcinom, informisanost pacijenata, lečenje

COLORECTAL CANCER PATIENTS' AWARENESS ABOUT THEIR DISEASE AND TREATMENT

Stanisic – Trenevski Jadranka [1], Kovcin Vladimir [2], Miljanovic Dusica [3]

Association of colorectal and liver cancer patients, Patrijarha Dimitrija 36, Belgrade, Serbia
Dom zdravlja „Voždovac", Ustanička 16a, Beograd
KBC „Bežanijska kosa", Bežanijska kosa b.b, Beograd
PBŠ „Dimitrije Davidović" Tošin Bunar 17, Zemun

Background: In Serbia, colorectal cancer is one of the leading cancers, as well as causes of death, both in men and women population. In the overall management of colorectal cancer, patients' understanding and engagement throughout treatment strategy is very important.

Aim: We aimed to assess level of patients' awareness about their disease and treatment options, as well as information about patient association group.

Method: Questionnaire used in this research consisted of 27 questions divided into several segments: basic demographic data, information and attitudes about the disease and treatment, as well as awareness of the Association. The questions were developed based on the literature search and existing questionnaires. Survey validation and cultural adaptation was done by doctors and patients themselves, before research start up. Research was conducted in reference and non-reference oncology centers in Serbia, during 3 months period in 2016.

Results: Questionnaire was completed by 181 colorectal cancer patients with median age of 63 (19-82). Over 50% had symptoms longer than 3 months before first referral to doctor. Regarding spread of disease, 36% of patients didn't know at what stage is their cancer. Around half of patients considered not to have at all, or have very little, information about treatment options. Namely, 54% of patients are not aware what are biological drugs, while majority (82%) doesn't know the difference between chemotherapy and biologics. They receive most reliable information from doctors, but the level of information is limited. Regarding health care system, 44% of patients think they would've been treated better in Europe, mainly because of better access to treatments. Majority of patients are not acquainted with patient association group.

Conclusion: Based on these results, there is a need for actions that would improve level of knowledge about colorectal cancer management among patients and that would strengthen their collaboration with doctors.

Key words: colorectal cancer, informed patients, treatment

STAVOVI PACIJENTATA U ODNOSU NA KONTROLNE PREGLEDE NAKON ZAVRŠENOG PRIMARNOG LEČENJA RAKA DOJKE

Andrijić Marija, Šušnjar Snežana, Gavrilović Dušica, Ćurčić Aneta, Marković Nataša, Berat Svetlana
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Nakon završenog primarnog onkološkog lečenja, oboleli od raka dojke započinju period rutinskih, redovnih kontrolnih pregleda I praćenja. Neujednačen stav stručne javnosti u vezi ciljeva i efikasnosti kontrolnih pregleda koji se odnose na ponovno otkrivanje bolesti ili metastatskih promena, dužinu preživljavanja, dijagnostičke analize i preglede, ostavlja proctor za brojne dileme i predrasude kod pacijenata. Cilj ovog istraživanja je bio da ispita stavove pacijenata u odnosu na kontrolne preglede u periodu praćenja.

Pacijenti i metode: U Institutu za onkologiju I radiologiju Srbije sprovedena je studija preseka u period od novembra 2015. godine do marta 2016. godine. U istraživanje je bilouključeno 200 punoletnih žena sa dijagnozom raka dojke koje su operisane i u trenutku istraživanja nisu imale znake bolesti. Podaci su prikupljani pomoću upitnika, sastavljenogod 12 pitanja koja suimala za cilj da ispitaju tri domena: stavove, potrebe I razumevanje pacijenta u odnosu na kontrolne preglede.

Rezultati: Prosečna starost studijske populacije je bila 58 godina. Naši rezulatati su pokazali da 74.5% pacijentkinja veruje da rano otkrivanje ponovne pojave bolesti utiče na dužinu preživljavanja, 69.5 % pacijenatkinja radi dodatne dijagnostičke preglede I ako nemaju simptome. Pacijentkinje smatraju da je učestalost njihovih kontrola dovoljna u 88%, dok 73% pacijenatkinja želi da se kontroliše do kraja života.

Zaključak: Naši rezultati pokazuju da pacijentkinje očekuju da rano otkrivanje ponovne pojave bolesti I lečenje utiče na dužinu preživljavanja. Zbog ovakvog stave pacijentkinje imaju potrebu za učestalim dijagnostičim analizama I pregledima, kao I dugoročnim programima kontrola I praćenja od strane onkologa. Stavovi pacijenata kao I njihove potrebe imaju važnu ulogu u evaluaciji I planiranju efikasne strategije I programa praćenja I kontrola.

Ključne reči: rak dojke, kontrolni pregledi, stavovi

PATIENTS' ATTITUDES REGARDING THE FOLLOW UP CARE AFTER THE PRIMARY BREAST CANCER TREATMENT

Andrijic Marija, Susnjar Snezana, Gavrilovic Dusica, Curcic Aneta, Markovic Natasa, Berat Svetlana
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: After the primary breast cancer treatment, the routine long term follow up schedules should be implemented. There are different attitudes among oncologists about the objectives and effectiveness of the routine follow up visits in regard to early detection of a new primary cancer, the loco-regional recurrence or metastasis, additional imaging tests and diagnostic investigation and about the impact on survival. All of these leave a lot of space for dilemmas and prejudices among patients. The main aim of this study was to explore the patients' attitudes regarding the follow up care.

Patients and Methods: A cross sectional study was conducted from November 2015 to March 2016 at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia. The study included 200 women after concluding the primary breast cancer treatment. All patients underwent breast cancer surgery and at the time of the study did not have any symptom of disease. The data was collected through a questionnaire consisting of 12 questions with the aim of exploring three domains: the attitudes, preferences and the patients understanding regarding the follow up care.

Results: The average age of the study group was 58. Our results have shown that 74.5% of the patients believe that the early detection of the disease have an impact on survival, while 69.5% of the patients

undergo additional imaging tests and diagnostic investigations even if they do not have any symptoms. Furthermore,88% of the patients believe that the frequency of the scheduled follow up visits is optimal, while 73% prefer to go to routine follow up visits until the end their lives.

Conclusion: Our results have shown that patients believe that the early detection of the disease and treatment will have impact on survival. This patient's attitude demonstrates a preference for intensive follow up schedules with oncologists and a need for additional imaging tests and diagnostic interventions. Patients' attitudes and preferences have an essential role in the assessment and planning of the efficient follow up care strategy.

Key words: breast cancer survivors, follow up, attitudes

TOMOSINTEZA-PREDNOSTI I LIMITI U DETEKCIJI PATOLOGIJE DOJKE

Prvulović Bunović Nataša
IO Vojvodine, Sremska Kamenica

Karcinom dojke predstavlja vodeću neoplazmu u ženskoj populaciji, a time i ozbiljan socio-ekonomski problem. Mamografski skrining je „zlatni standard" u detekciji raka dojke, sa dokazanom redukcijom mortaliteta za čak 34% ukoliko se organizovanao i u kontinuitetu sprovodi. Mamografija u optimalnim uslovima pokazuje senzitivnost 69% -90% u ranoj detekciji karcinoma, a specifičnost u karaterizaciji patologije joj iznosi 10-40%. Razni faktori, a prvenstveno denzitet tkiva dojke, utiču na dijagnostičku vrednost metode. Studije različitih autora pokazuju 10-20% lažno negativnih nalaza, što značajno limitira metodu.

U razvijenom svetu, ali i u Srbiji, najveći doprinos povećanju senzitivnosti i specifičnosti mamografije omogućava snimanje digitalnom tehnikom (2D)sa mogućnosti izvođenja tomosinteze (3D mamografije). Prednost 3D tehnike u kombinaciji sa 2D mamografijom pokazuje benefit u pregledu žena sa "denznim" dojkama, premenopauznih žena i kod abnormalnih skrining mamograma. Ova savremena opcija dijagnostike se sprovodi od 2009. na IO Vojvodine. Metoda još uvek traži svoje precizno mesto u dijagnostičkom algoritmu pregleda dojki , ali je pokazano da u značajnom procentu redukuje potrebu za drugim dopunskim pregledima, MR i UZ pregledima, kao I da redukuje broj negativnih biopsija. Ova prednost se posebno uočava u grupi žena sa denznim dojkama koje su u našoj populaciji zastupljene u oko 50% žena (dojke tipa ACR A, B) , ali je visoka cena ove tehnike značajan faktor koji limitira njenu širu primenu barem u našoj zemlji. Naravno, svaka dopusnka rendgen dijagnostika nosi I veću dozu zračenja, o čemu se takođe mora voditi računa prilikom indikovanja 3D mamografije, posebno u situacijama kada je potrebo intenzivnije praćenje.

Ključne reči: rak dojke, denzne dojke, digitalna mamografija (2D), tomositeza (3D)

TOMOSYNTHESIS - ADVANTAGES AND LIMITATIONS IN DETECTION OF BREAST LESIONS

Prvulovic Bunovic Natasa
Diagnostic Imaging Centre, Vojvodina Institute of Oncology, Sremska Kamenica

Breast cancer represents the leading neoplasm in female population, thus a serious socio-economical problem. Mammography screening is the „gold standard" in breast cancer detection, with proven mortality reduction of over 34%, if well-organized and continuously performed. Mammography exam with optimal conditions has sensitivity of 69-90% in early detection of carcinoma, while specifity in lesion characterization varies from 10-40%. Various factors, primarily breast tissue density, influence the diagnostic value of the method. Studies from different authors report 10-20% of false negative findings, a significant limitation of the method.

In developed countries, but Serbia also, the most important additional factor to increased sensitivity and specificity of mammography is digital 2D method with the option of tomosynthesis (3D mammography). The advantage of 3D technique over 2D mammography is mostly seen in women with „dense" breasts, premenopausal women and in abnormal screening mammography. This up-to-date diagnostic method is available at Oncology Institute of Vojvodina since 2009. Method still does not have a precise place in diagnostic algorythm of breast examination, but it is shown that it significantly reduces the need for additional exams, such as MR and US. It also reduces the number of negative biopsies. This advantage is especially seen in women with „dense" breasts (in our population around 50% of women fall into ACR categories C and D). Nevertheless, high cost of this method is a great limitation factor, especially in our country. Of course, every additional x-ray method increases the dose of radiation, which is the factor that has to be taken into account when performing 3D mammography, especially when intensive follow up is needed.

Key words: breast cancer, dense breasts, digital mammography (2D), tomosynthesis (3D)

AN EVALUATION OF POSTOPERATIVE COMPLICATION AFTER THYROID SURGERY

Kokareva A[1], Jovanovski-Srceva M[1], Bushinovska J[1], Temenugova I[1], Burmuzovska M[1], Spirovski Z[2], Kondov G[2], Cholanceski R[2].

[1] *Cinic for Anesthesia Reanimation and Intensive Care, Skopje*

[2] *Cinic for Thoracic Surgery, Skopje*

Background and objectives: Postoperative complications from thyroid surgery are noumerous and may be on different levels. Some of this complications may be detrimental for patients therefore minimisation of the risks should be considered. We evaluated the postoperative complications in all patients after surgery of thyroid gland at the Cinic for Thoracic surgery, Skopje.

Material and method: In retrospective manner, all patients undergoing thyroid surgery during 7 month period (1. January- 1. August 2016) were evaluated. We analyzed data for the incidence of postoperative stridor, hemorrhage, nerve dysfunction and hypocalcemia.

Results: Total data from 151 patients was evaluated. 119 patients had surgery for hyperthyroid Struma (98 vs 21 male to female) and 32 underwent surgery for thyroid carcinoma (34 vs 8, male to female). Out of all post-extubation stridor was noticed in 49%of the patients. Total thyroidectomy was done in 40.4 % out of whom: reintubation was required in 8 patients (13.1%), hematomas occurred in 2 patients, (3,3%), transitory recurrent laryngeal nerve injuries in 3 patients (4.9%) and hypocalcemia was noticed in 4 patients (6.5%).Tracheotomy was done only in one patient.

Conclusion: Overall results from our study report show similar reports of complications after thyroid surgery as other single institution studies. Besides this, more complex operations involving larger thyroids and total thyroidectomy still have some complications that should be considered.

Key words: Thyroid surgery, complications, total thyroidectomy

UPOTREBA NEUROMONITORINGA U TIROIDNOJ I PARATIROIDNOJ HIRURGIJI

Rovčanin Branislav[1], Diklić Aleksandar [1,2], Živaljević Vladan [1,2], Jovanović Milan [1], Zorić Goran [1], Slijepčević Nikola [1], Odalović Božidar [1], Taušanović Katarina [1], Kalezić Nevena [1,2], Tošković Anka [1], Sabljak Vera [1,2], Paunović Ivan [1,2]

[1] Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd,
[2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

U hirurgiji tiroidne i paratiroidnih žlezdi jedna od najtežih komplikacija predstavlja lezija rekurentnog laringealnog nerva. Anatomska lokalizacija laringealnog nerva, odnosno bliski odnos sa tiroidnom i paratiroidnim žlezdama, stavlja ga u rizik tokom operacija na ovim žlezdama.

U velikim centrima koji se bave endokrinom hirurgijom stopa incidence povrede laringealnog nerva iznosi 1-2%. Rizik za povredu laringealnog nerva je naročito povećana kod pacijenata sa recidivantnom strumom, Grejvsovom bolešću, infiltrativnim karcinomima štitaste žlezde, velikim retrosternalnim strumama i karcinomima paratiroidnih žlezdi. Nekada je i pored sigurne identifikacije rekurentnog nerva nemoguće ga sačuvati intaktnog zbog infiltracije tumorskim procesom.

U cilju što sigurnije identifikacije i prezervacije laringealnog nerva razvile su se različite tehnike, a najsavremenija tehnika predstavlja neuromonitoring laringealnog nerva preko tubusa sa elektrodama za registraciju impulsa.

U Centru za endokrinu hirurgiju neuromonitoring se koristi od 2015 godine u odabranim slučajevima. Posebno, neuromonitoring se uvek koristi kada se izvodi reoperacija, a naročito kada je jedan rekurentni laringealni nerv već lediran. U proteklom periodu u Centru je operisano 24 pacijenta kod kojih je primenjen neuromonitoring laringealnog nerva.

Neuromonitoring laringealnog nerva može pomoći u identifikaciji i prezervaciji, ali samo kao dodatno pomoćno sredstvo, koje upotpunjuje, a nikako ne zamenjuje hirurško iskustvo.

Ključne reči: Neuromonitoring, laringealni rekurentni živac

THE APPLICATION OF NEUROMONITORING IN THYROID AND PARATHYROID SURGERY

Rovcanin Branislav [1], Diklic Aleksandar [1,2], Zivaljevic Vladan [1,2], Jovanovic Milan [1], Zoric Goran [1], Slijepcevic Nikola [1], Odalovic Bozidar [1], Tausanovic Katarina [1], Kalezic Nevena [1,2], Toskovic Anka [1], Sabljak Vera [1,2], Paunovic Ivan [1,2]

[1] Center for endocrine surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade
[2] University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade

One of the most serious complications in thyroid and parathyroid surgery is the lesion of laryngeal recurrent nerve. Anatomical localization of laryngeal nerve and its close relation with thyroid and parathyroid glands, puts it into risk during the surgical procedures on this glands.

In large centers which practice endocrine surgery, the incidence rate of laryngeal recurrent nerve lesions is 1-2%. The risk of its lesion is particularly increased in patients with recurrent goiter, Graves disease, infiltrative thyroid carcinoma, large retrosternal goiters and parathyroid carcinoma. Beside the exact identification, sometimes is hard to preserve the laryngeal nerve due to the infiltration by tumor process.

In order to enable the most precise identification and preservation of laryngeal nerve, different techniques were developed, and the laryngeal nerve neuromonitoring represents the cutting edge technology of this kind.

This technology is used in Center for Endocrine Surgery since 2015 in selected cases. Neuromonitoring is always used in reoperations, especially when one of the laryngeal nerves suffered the lesion. In the past period, in 24 operated patients the neuromonitoring was used.

Neuromonitoring can help in identification and preservation, but only as an additional mean which can sophisticate but it cannot replace surgical experience.

Key words: neuromonitoring, laryngeal recurrent nerve

HIRURŠKO LEČENJE UDRUŽENIH OBOLJENJA ŠTITASTE I PARAŠTITASTIH ŽLEZDA

Jovanović Milan[1], Diklić Aleksandar[1,2], Živaljević Vladan[1,2], Zorić Goran[1], Taušanović Katarina[1], Slijepčević Nikola[1], Rovčanin Branislav[1], Kalezić Nevena[1,2], Sabljak Vera[1,2], Tošković Anka[1], Vujačić Nataša[1], Paunović Ivan[1,2]

[1] Centar za endokrini hirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd
[2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Uvod: Incidenca oboljenja štitaste žlezde kod obolelih od hiperparatiroidizma (HPT) je veća nego u opštoj populaciji. Takođe, i HPT je značajno češći kod pacijenata koji imaju neko oboljenje štitaste žlezde nego u opštoj populaciji. Cilj ovog rada je da se prikažu incidenca, kliničke karakteristike i rezultati hirurškog lečenja udružnih oboljenja štitaste žlezde i hiperparatiroidizma, iz Centra za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Metodologija: U periodu od 2009 do 2015 godine u Centru za endokrinu hirurgiju operisano je 4882 pacijenta zbog oboljenja štitaste i/ili paraštitastih žlezdi.

Rezultati: Od 4033 pacijenta koji su operisani primarno zbog oboljenja štitaste žlezde, kod 114 pacijenata (2,8%) simultano je načinjena i paratiroidektomija. Od ovih 114 pacijenata, kod 42 pacijenta (37%) je imalo normokalcemijski HPT. Kod 849 pacijenata koji su operisani primarno zbog HPT, oboljenje štitaste žlezde koje je zahtevalo operaciju je imalo 224 pacijenta (26,4%). Od ovih pacijenata, karcinom štitaste žlezde je bio prisutan kod 22 (9,8%), Hašimotov tiroiditis kod 41 (18,3%) i mikropapilarni karcinom kod 36 pacijenata (16,1%). Zbog rezidualnog ili recidivantnog HPT ponovo je operisano 16 pacijenata.

Zaključak: Postoji značaj broj pacijenata sa udruženim oboljenjem štitaste i paraštitastih žlezda, što opravdava rutinsko određivanje kalcemije i parathormona kod tiroidnih oboljenja, i ispitivanje tiroidne funkcije i ultrazvučne dijagnostike kod hiperparatiroidizma u toku preoperativne pripreme.

Ključne reči: štitasta žlezda, paratiroidne žlezde, udružena oboljenja

SURGICAL TREATMENT OF CONCOMITANT THYROID AND PARATHYROID DISORDERS

Jovanovic Milan [1], Diklic Aleksandar [1,2], Zivaljevic Vladan [1,2], Zoric Goran [1], Tausanovic Katarina [1], Slijepcevic Nikola [1], Rovcanin Branislav [1], Kalezic Nevena [1,2], Sabljak Vera [1,2], Toskovic Anka [1], Vujacic Natasa [1], Paunovic Ivan [1,2]

[1] Center for endocrine surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade
[2] University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade

Background: The thyroid gland disease incidence in hyperparathyroidism (HPT) is higher than the incidence of thyroid disease in general population. Likewise, HPT is more frequent in patients primary admitted

due to thyroid disease, than in general population. The aim of this study was to determine the incidence and clinical characteristics of concomitant HPT and thyroid disease, based on a single center experience.

Methods: From 2009 to 2014, a total of 4882 patients underwent thyroidectomy and/or parathyroidectomy at the Center for Endocrine Surgery, Belgrade. We reviewed the database to find out indications for surgery, clinical characteristics, operative and histopathological findings.

Results: Out of 4033 patients, which underwent thyroidectomy, in 114 cases (2.8%) parathyroidectomy was simultaneously performed. Out of these 114 patients, 42 patients (37%) had normocalcemic HPT. Among 849 patients primary operated due to HPT, thyroid gland disease that required surgery was found in 224 (26.4%). In patients primary seen for HPT, thyroid cancer was found in 22 (9.8%), Hashimoto's thyroiditis in 41 (18.3%) and micropapillary carcinoma in 36 cases (16.1%). Due to residual or recidivant HPT, 16 patients (15 who primary underwent parathyroidectomy and 1 primary seen for thyroid disease) needed a reoperation.

Conclusions: There is a considerable number of patients with concomitant thyroid and parathyroid disease; this justifies the routine analyses of calcemia and PTH level in patients preparing for thyroidectomy, and sets up the ground for the thyroid investigations in HPT.

Keywords: thyroid gland, parathyroid gland, concomitant disease

TREATMENT OF BRONCHIAL MICRO FISTULA WITH TISSUE ADHESIVES AFTER THE PULMONARY WEDGE RESECTION FOR TYPICAL CARCINOID IN PATIENT WITH A LONG TERM COPD - VIDEO PRESENTATION

Stojiljkovic Dejan[1], Santrac Nada[1], Kocic Milan[1], Goran Merima[1], Stojiljkovic Tanja[2], Mandaric Dragan[3], Vojnovic Vera[4], Filipovic Jovan[4], Spurnic Igor[1], Markovic Ivan[1]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgery, Belgrade, Serbia
[2] St. Luke's General Hospital, Radiology, Smederevo, Serbia
[3] Retired, Surgery, Belgrade, Serbia
[4] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Anaesthesia, Belgrade, Serbia

Background: Bronchial fistula is one of the complications that may occur after lung resections. Small fistulas can be treated endoscopically using mechanical abrasion, sclerosing agents and cyanoacrylate glue. We report a case of a patient in whom wedge resection of the left lung, due to typical carcinoid, was complicated by persistent pneumothorax, probably due to development of micro fistula. Autologous tissue adhesive was applied endoscopically for treatment of this complication.

Case report: The 77-year-old male patient with long-term chronical obstructive pulmonary disease and history of spontaneous pneumothorax was admitted to the Institute for Oncology and Radiology of Serbia for surgical treatment of a lung tumor. Computed tomography of the chest was previously done, showing a 30 25 mm tumor in the top segment of the left lower pulmonary lobe, with signs of pulmonary emphysema. Tumor markers were within normal ranges. Bronchoscopical biopsy was done, with findings of typical carcinoid in the superior segmental bronchus of left lower lung (LB6). After adequate preoperative preparation, wedge resection of the left lower lobe was performed. Definitive histopathological findings confirmed diagnosis of typical carcinoid with invasion of the bronchus wall. Three lymph nodes were without elements of malignancy. Postoperative recovery was compromised by subcutaneous emphysema and reduced re-expansion of the left lung on chest X-ray, and patient was retreated with thoracic drainage three times. On the 33rd postoperative day, patient was discharged from hospital in good general condition, with complete expansion of the left lung. Three days later, patient was readmitted with partial pneumothorax and atelectasis of the left lower lobe, and he was drained again. Due to multiple unsuccessful attempts of solving pneumothorax, it was decided to treat probable bronchial micro fistula with tissue adhesives. Bronchoscopy was done and LB6 suture was identified. Each segmental bronchus of the left lung was individually occluded with balloon catheter in order to identify the micro fistula. Thoracic drainage

system did not register significant decrease in air leakage and the procedure was continued by applying the autologous tissue adhesive on the sutured LB6 through a catheter placed into the working channel of the bronchoscope. After application of fibrin glue, significant decrease in air leakage was immediately confirmed and left lung was re-expanded. After a few days, patient was discharged from our hospital with no signs of pneumothorax on control chest X-ray.

Conclusion: In elderly patients with associated diseases, this could be the therapy of choice in the management of bronchial micro fistula as a very effective alternative to surgical treatment.

Key words: bronchial micro fistula, tissue adhesives, wedge resection, typical carcinoid

PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA PREŽIVLJAVANJE KOD GERIJATRIJSKIH BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM STADIJUMOM NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA LEČENIH HEMIOTERAPIJOM

Sazdanić-Velikić Danica [1], Lalić Nensi [1], Tepavac Aleksandar [2], Stojković Ivana [1], Sečen Nevena [1]

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Klinika za pulmološku onkologiju
[1]Odelenje za dijagnostiku i terapiju karcinoma bronha
[2]Odeljenje za palijativni tretman karcinoma bronha

UVOD: Broj starih bolesnika sa karcinomom bronha je u porastu i prosečna starost novodijagnostikovanih bolesnika sa karcinomom bronha je 70 godina. Preko 50 % novodijagnostikovanih bolesnika sa karcinomom bronha je starosti preko 65 godina, a 30-40% starosti preko 70 godina. MATERIJAL I METODE: U našem istraživanju smo pratili 152 bolesnika starosti 65 i više godina sa patohistološki potvrđenim nemikrocelularnim karcinomom bronha u uznapredovalom stadijumu (IIIB, IV), koji su bili ECOG PS 0-1, a koji su lečeni hemioterapijskim protokolom baziranim na platini. Studija je bila delom prospektivnog, a delom retrospektivnog karaktera. Pratili smo uticaj starosne dobi (65-74 godine i ≥75 godina), patohistološkog tipa karcinoma bronha (skvamozni karcinom, adenokarcinom i drugi), uticaj komorbiditeta (Charlson indeks, broj komorbiditeta po sistemima organa), parametara krvne slike na početku tretmana (broj leukocita i trombocita, vrednosti hemoglobina) kao prognostičke faktore na dvogodišnje preživljavanje.

REZULTATI: U našoj analizi bolesnici stari 75 godina i više su imali bolje dvogodišnje preživljavanje u odnosu na bolesnike starosti 65-74 godine (13,7% vs 8,9%), ali bez statističke značajnosti p=0,195, patohistološki tip karcinoma bronha nije značajno uticao na preživljavanje p=0,393. Bolesnici koji su imali respiratorni komorbiditet su imali dvogodišnje preživljavanje od 7,9%, a bolesnici bez respiratornog komorbiditeta 11,2%, ali razlika nije bila statistički značajna (p= 0,692). Nije bilo statistički značajne razlike (p= 0,312) u preživljavanju na dve godine u odnosu na vrednosti Charslon indeksa komorbiditeta. Bolesnici koji su bili živi na 2 godine su imali inicijalno nešto više vrednosti hemoglobina, a bolesnici sa leukocitozom i trombocitozom su imali kraće preživljavanje, ali bez statističke značajnosti.

ZAKLJUČAK: Hemioterapijski dubleti zasnovani na bazi platine predstavljaju tretman izbora kod dobro selektovanih gerijatrijskih bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.

Ključne reči: gerijatrija, karcinom bronha, preživljavanje

PROGNOSTIC FACTORS FOR SURVIVAL OF GERIATRIC PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATED WITH CHEMOTHERAPY

Sazdanic-Velikic Danica [1], Lalic Nensi [1], Tepavac Aleksandar [2], Stojkovic Ivana [1], Secen Nevena [1]

Institute for pulmonary Diseases of Vojvodina , Sremska Kamenica, Clinic for pulmonary oncology
[1]Department for chemotherapy of lung cancer
[2]Department for palliative treatment of lung cancer

Introduction: The number of elderly patients with diagnosed lung cancer is increasing and the median age at diagnosis is 70 years. Currently, over 50% of lung cancer patients are aged >65 years and 30–40% are aged >70 years.

Material and Methods: In our study we observed 152 patients aged ≥ 65 years with patohistologicaly confirmed non-small cell lung cancer in advanced stage (IIIB, IV), with ECOG PS 0-1, treated with platinum-based chemotherapy. Study was partly retrospective and partly prorospective. We evaluate the prognostic value of pretreatment age group (65-74 years and ≥75 years), patohystological findings of lung cancer (squamous, adenocarcinoma and other), comorbidity (Charlson index, number of comorbidities by system organ), blood count values (white blood counts, hemoglobin levels and thrombocyte counts) as prognostic factors on two years survival.

Results: In our analysis patients aged ≥75 years had better two years survival then patients aged 65-74 years (13,7% vs 8,9%), but not significantly p=0,195, patohystological type of lung cancer didn't influence significantly on 2-years survival (p=0,393). 7,9% of patients with respiratory comorbidity live 2-years and more and 11,2% of patients without respiratory comorbidity lived 2-years and more, but without significant differences (p= 0,692).There were no significant differences on 2-year survival (p= 0,312) according to Charlson comorbidity index value. Patients who lived 2-years and more have had higher value of hemoglobin before treatment and patients with leukocytosis and thrombocytosis before treatment have shorter survival., but without statistically significancy.

Conclusion: Platinum based chemotherapy dublet is treatment of choice for selected geriatric patients with advanced non-small cell lung cancer.

Key words: geriatric, non-small cell lung cancer, survival

POSTER PREZENTACIJE ODABRANIH SAŽETAKA / POSTER PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS

PORODICA SA POZITIVNOM MUTACIJOM KODONA 634 RET PROTOONKOGENA I MEDULARNIM TIROIDNIM KARCINOMOM U SKLOPU MEN2a SINDROMA - PRIKAZ SLUČAJA

Tripković J[1], *Marković I*[1], *Živković O*[1]

[1]*Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije*

Uvod: Sindrom multiple endokrine neoplazije tip 2a (MEN2a), koji obuhvata medularni karcinom štitaste žlezde (MTK), feohromocitom i primarni hiperparatiroidizam, je retko autozomno dominantno nasledno oboljenje, uzrokovano genetskom mutacijom RET protoonkogena na hromozomu 10. Najzastupljeniji je od svih podtipova MEN2 sindroma, za koji se procenjuje da pogađa 1 od 35000 osoba.

Prikaz slučaja: Prikazali smo porodicu, kod koje je dokazana germinativna mutacija C634F kodona RET protoonkogena za MEN2a sindrom u tri generacije. Kod majke je zbog MTK učinjena totalna tiroidektomija pre 35 godina. Sin, starosti 46 godina, sa pozitivnom navedenom genskom mutacijom i suspektnim nodusom u levom režnju tiroidee, uz povišen serumski kalcitonin, nakon što je isključeno postojanje feohromocitoma i primarnog hiperparatiroidizma, operisan je u našoj ustanovi, kada je odstranjena štitasta žlezda, sa HP verifikacijom MTK u oba režnja štitaste žlezde, i nakon intraoperativnog HP nalaza metastaza u limfnim čvorovima "stražarima" obostrano jugulokarotidno, učinjena i disekcija centralnog i oba lateralna kompartmana vrata, sa limfonodalnim metastazama u sve 3 regije na standardnom HP pregledu. Kod unuke, starosti 15 godina, sa identičnom genetskom mutacijom, potom je učinjena profilaktička tiroidektomija, sa histopatološkim nalazom C ćelijske hiperplazije. Pacijenti operisani u našoj ustanovi su prve postoperativne godine, uz supstituciju L-tiroksinom, urednih vrednosti serumskog kalcitonina, PTH i kalcijuma i negativnih kateholamina u urinu.

Zaključak: Kod pacijenata sa tiroidnim nodusima, preoperativno treba proveriti nivo serumskog kalcitonina, i u slučaju povišenih vrednosti i sumnje na MTK, preporuka je uraditi i genetsko ispitivanje radi procene eventualnog MEN2a, kao i genetski skrining srodnika obolele osobe sa pozitivnom RET mutacijom.

Ključne reči: MEN2a, medularni tiroidni karcinom, genetski skrining

FAMILY WITH POSITIVE CODONE 634 RET PROTO-ONCOGENE MUTATION FOR MEN2a SYNDROME AND MEDULLARY THYROID CANCER - CASE PRESENTATION

Tripkovic J[1], *Markovic I*[1], *Zivkovic O*[1]

[1]*Clinic of surgical oncology, Institute of oncology and radiology of Serbia*

Introduction: The syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a (MEN2a), which includes medullary thyroid cancer (MTC), pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism, is a rare autosomal dominant hereditary disease, caused by a genetic mutation of RET proto-oncogene on chromosome 10. It is the most common of all MEN2 syndrome subtypes, which is estimated to affect 1 in 35,000 people.

Case outline: We present a MEN2a syndrome affected family, with germline mutation of C634F codon of the RET proto-oncogene in three generations. The mother underwent total thyroidectomy due to MTC 35 years ago. Son, aged 46, with RET mutation, a node in the left thyroid lobe and elevated serum calcito-

nin, tested negative for pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism, underwent total thyroidectomy in our hospital, with histopathological verification of MTC in both lobes of the thyroid, followed by dissection of the central and both lateral neck compartments due to metastases, after intraoperative confirmation of metastases in "sentinel" lymph nodes of both lateral regions. In granddaughter, aged 15, with identical genetic mutation, we performed prophilactic thyroidectomy, and the pathological finding was C cells hyperplasia. The first postoperative year follow up of both patients, operated on in our institution, with thyroxine replacement, showed normal serum calcitonin, PTH and calcium levels and negative urinary catecholamines.

Conclusion: In patients with thyroid nodules, prior to surgery serum calcitonin should be examined, and in case of its elevated values, that indicates MTC, the recommendation is to do the genetic testing for MEN2a, as well as the genetic screening of the affected patient's relatives.

Key words: MEN2a, medullary thyroid cancer, genetic screening

MULTIPLE OSTEOLITIČNE KOŠTANE METASTAZE KAO INICIJALNA PREZENTACIJA MINIMALNO INVAZIVNOG FOLIKULARNOG TIROIDNOG KARCINOMA KOD 36-GODIŠNJE PACIJENTKINJE - PRIKAZ SLUČAJA

Santrač Nada [1], Marković Ivan [1, 2], Drašković Maja [1], Džodić[1] Radan[1, 2]

[1] Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija
[2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Dr Subotića 8, Beograd, Srbija

Uvod: Folikularni tiroidni karcinom (FTK) je drugi po učestalosti tip tiroidnog karcinoma. Uglavnom se manifestuje postojanjem solitarnog tiroidnog nodusa i cervikalne limfadenopatije. Metastazira hematogeno i najčešće zahvata kosti i pluća. U retkim slučajevima (do 5%), posebno kod pacijenata mlađih od 45 godina, udaljene metastaze su inicijalna manifestacija bolesti. U radu je prikazan slučaj minimalno invazivnog FTK sa osteolitičnim koštanim metastazama kao inicijalnom prezentacijom bolesti.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 36 godina, sa istorijom hroničnog bola u levoj preponi i lumbalnoj regiji, primljena je u specijalizovanu ortopedsku kliniku radi dodatne evaluacije. Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca pokazali su multiple osteolitične metastatske promene na karličnoj kosti, C7 i L5 pršljenovima, i na 5. rebru levo, sa patološkom frakturom levog acetabuluma. Biopsija levog acetabuluma ukazala je na metastazu FTK i pacijentkinja je primljena u našu ustanovu radi dodatne dijagnostike i lečenja. Ultrazvuk vrata opisao je suspektni nodus u levom režnju tiroidee, uz izuzetno povišene vrednosti tiroglobulina (82000pg/ml). Učinjena je totalna tiroidektomija uz obostranu disekciju II do V regije vrata. Histopatološkim pregledom verifikovana su dva inkapsulirana tumorska nodusa sa minimalnom kapsularnom invazijom. Obzirom na isti imunohistohemijski profil metastatskog depozita i fokusa u tiroidei, zaključeno je da se radi o folikularnom, dobro diferentovanom karcinomu štitaste žlezde. Postoperativno, pacijentkinja je primila jednu dozu radioaktivnog joda, a sprovedena je i palijativna zračna terapija koštanih promena. Planira se retretman radioaktivnim jodom.

Zaključak: Koštane metastaze su retko jedina manifestacija maligne bolesti štitaste žlezde. U diferencijalnoj dijagnozi hroničnog koštanog bola treba posumnjati na metastaze FTK, čak i kod pacijenata koji su u malom riziku od diseminovane bolesti. Minimalno invazivni FTK retko daje udaljene metastaze, u čak manje od 1% slučajeva. Ipak, ukoliko postoji metastatska bolest na inicijalnoj prezentaciji, pacijenti imaju lošu prognozu. Totalna tiroidektomija sa disekcijama metastatskih limfnih čvorova je standardna procedura za FTK. Terapijski pristup koštanim metastazama podrazumeva hiruršku eksciziju, spoljašnje zračenje i radionukleidnu terapiju J-131.

Ključne reči: folikularni tiroidni karcinom, multiple koštane metastaze, inicijalna prezentacija, lečenje

MULTIPLE OSTEOLYTIC BONE METASTASES AS INITIAL PRESENTATION OF MINIMALLY INVASIVE FOLLICULAR THYROID CARCINOMA IN A 36-YEAR-OLD FEMALE PATIENT – A CASE REPORT

Santrac Nada [1], Markovic Ivan [1,2], Draskovic Maja [1], Dzodic Radan [1,2]

[1] Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14. Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Background: Follicular thyroid carcinoma (FTC) is the second most frequent type of thyroid carcinomas, with a solitary nodule and cervical lymphadenopathy as the most common presentation. Although bone and lung metastases are not rare, their initial presentation is very uncommon (<5%), especially in patients under 45 years. We report a case of minimally invasive FTC with multiple osteolytic bone metastases as the initial presentation.

Case Report: A 36-year-old female patient, with history of chronic pain in the left groin and lower back, was admitted to a specialized orthopedic clinic for evaluation. Computed tomography and magnetic resonance showed multiple osteolytic lesions in pelvic bones, C7 and L5 vertebra, and fifth left rib, with pathological fracture of the left acetabulum. Biopsy of the acetabular lesion revealed metastatic follicular thyroid carcinoma and patient was admitted to our institution for further diagnostics and treatment. Neck ultrasonography revealed suspicious nodule in the left lobe and patient's thyroglobulin serum values were extremely elevated (82000ng/ml). She underwent total thyroidectomy, with bilateral levels II to V dissection. Definite pathohistology revealed two well encapsulated nodules with minimal capsular invasion that immunohistochemically match the metastatic deposits of a well-differentiated FTC. The patient had adjuvant radioiodine therapy and palliative radiotherapy of bone metastases. Radioiodine re-treatment is planned.

Conclusion: Bone metastases as the only manifestation of malignant thyroid disease are very rare. In the differential diagnosis of chronic bone pain, FTC should be excluded, as well, even in the low-risk group of patients. Minimally invasive FTC rarely gives distant metastases - in less than 1% of cases. However, if metastatic disease is present at initial presentation, patients have poor prognosis. Total thyroidectomy with lymphonodal dissections of affected regions is a standard procedure for FTC. Treatment approach to bone metastases consists of surgical excision, external radiotherapy and radionuclide therapy with I-131.

Key words: follicular thyroid carcinoma, multiple bone metastases, initial presentation, treatment

METASTAZE PAPILARNOG KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE U AKSILI - PRIKAZ SLUČAJA

Babić Anđela, Marković Ivan

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Karcinom štitaste žlezde je najčešći maligni endokrini tumor u humanoj polulaciji. Od svih histoloških tipova u 90% slučajeva se radi o papilarnom karcinomu (PTC). Iako su metastaze u limfnim nodusima vrata česte, udaljene naraštaje se javljaju u 10-35%, dok su metastaze u aksili opisane u pojedinačnim prikazima slučajeva.

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 60 godina primljen je u našu ustanovu sa recidivom papilarnog karcinoma u vratu i metastazama u levoj aksili i infraklavikularno. Sedam i po godina pre toga je prvi put operisan kada je urađena totalna tiroidektomija i funkcionalna disekcija vrata obostrano. Nakon toga su sprovedene RAI i PRRT, urađena redisekcija vrata obostrano i sproveden još jedan ciklus PRRT. Po prijemu u našu kliniku učinjena je maksimalna redukcija recidiva, ekstirpacija infraklavikularnog LN i disekcija leve aksile. Pacijent je otpušten drugog postoperativnog dana bez komplikacija.

Diskusija: Do sada nisu objavljene zvanične studije koje objašnjavaju atipičan tok limfe iz regije vrata ka aksili. Naš pacijent je više puta operisan pre nego što je primljen u našu ustanovu, sa prisutnim atipičnim rezovima vrata obostrano, što se može dovesti u vezu sa metastazama u aksili kao posledicom promene uobičajenog toka limfe.

Zaključak: Hirurgija predstavlja terapiju izbora u lečenju karcinoma štitaste žlezde. Iako su aksilarne LNM retke kod tiroidnog karcinoma, treba ih imati u vidu, posebno u slučajevima rekurentne bolesti i više puta operisanih pacijenata. Detaljan pregled, dijagnostika i adekvatna hirurgija razlikuju onkološkog od drugih hirurga, te ga čine važnim faktorom prognoze.

Ključne reči: karcinom štitaste žlezde, metastaze u aksili, hirurg

AXILLARY LYMPH NODES METASTASES IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA: REPORT OF A CASE

Babic Andjela, Markovic Ivan
Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Thyroid carcinoma is the most common endocrine malignancy, where the most common form is papillary thyroid carcinoma (PTC), in more than 90%. Although the cervical lymph node metastases are very common, distant metastases are rare, in 10-35% and axillary lymp nodes metastases are only described in reported cases.

Case Presentation: Our patient was 60-year-old male with a hystory of recurrent PTC. Total thyroidectomy was performed 7,5 years before he presented to our clinic with recurrent paratracheal mass, metastatic infraclavicular and left axillary lymphadenopathy. In the meantime he underwent bilateral functional neck dissection, RAI and PRRT, bilateral neck redissection and PRRT again.

We performed a maximal reduction of the recurrent tumor, infraclavicular lymph node extirpation and complite functional dissection of the left axilla.

The patient tolerated the procedure well and was discharged on postoperative day 2 without complications.

Discussion: There are no official studies which explain atypical lymph drainage from the neck to the axilla yet. Our patient had undergone multiple surgeries before he came to our clinic with atypical scars at the both sides of the neck, which could be a reason for axillary lymph nodes metastases.

Conclusions: Surgery is the first choice in thyroid gland carcinoma therapy. Although the axillary lymph nodes metastases are rare, they should be considered, especially in cases of recurrent disease and multiple surgeries. Thorough examination, diagnostic and optimal surgery procedure make a difference between surgeon in oncology and other surgeons, making him an important prognostic factor.

Key words: thyroid carcinoma, axillary lymph nodes metastases, surgeon.

DERMATOFIBROSARKOM PROTUBERANS DOJKE U LAKTACIJI – PRIKAZ SLUČAJA

Raković Marija [1], Jevrić Marko [1], Marković Ivan [1], Jovanić Irena [1], Golubović Emilija [1]
[1]Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Uvod: Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) je redak, sporo-rastući, lokalno agresivni tumor dubokog dermisa i subkutanog tkiva sa niskim potencijalom za udaljeno metastaziranje. Čini oko 1% svih mekotkivnih sarkoma. Etiologija je uglavnom nepoznata. Dojka je izuzetno retka lokalizacija DFSP.

Prikaz slučaja: Prezentovana je 33-godišnja devojka, koja je u laktacionom periodu, sa tumorom u levoj dojci i promenama na koži iznad. Nakon mamografije i ultrazvuka, koji su ovu leziju okarakterisali BI RADS klasifikacijom 0, pacijentkinja je upućena na magnetnu rezonancu. Magnetna rezonanca leve dojke pokazala je homogen, ovalan tumor oko 3,8 cm u najvećem dijametru, koji polazi od kože, sa brisanjem subkutanog tkiva i većim delom lokalizovanim u dojci – BI RADS 4. Sproveli smo biopsiju kože i tumora leve dojke. Intraoperativnom ex tempore analizom nije bilo moguće odrediti da li se radi o benignoj ili malignoj leziji. Histopatološka dijagnoza, uključujući imunohistohemiju, bila je DFSP. Tada je sprovedena široka hirurška ekscizija sa primarnom suturom i lezija je kompletno uklonjena, od nivoa kože sve do pektoralne fascije. Potvrđena je dijagnoza DFSP. Pacijentkinja nije primila nikakvu postoperativnu terapiju. U toku četvorogodišnjeg perioda praćenja, kod naše pacijentkinje nije bilo nikakvih znakova lokalnih recidiva niti udaljenih metastaza.

Zaključak: DFSP dojke, posebno u period laktacije, veoma je retko oboljenje koje može maskirati druge tumore dojke. Cilj ovog prikaza slučaja je da pokaže značaj hirurške ekscizije sa širokim marginama resekcije kao optimalnog vida lečenja lokalizovanog DFSP. Ovo kao i redovno dugogodišnje postoperativno praćenje obezbeđuju kontrolu oboljenja.

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS OF THE BREAST DURING LACTATION: CASE REPORT

Rakovic Marija [1], Jevric Marko [1], Markovic Ivan [1], Jovanic Irena [1], Golubovic Emilija [1]
[1]Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Introduction: Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a rare, slow-growing, locally aggressive tumor of the deep dermis and subcutaneous tissue with low potential for distant metastasis. It's occure about 1% of all soft tissue sarcoma. Etiology mostly is unknown. The breast is extremely rare sites of DFSP.

Case presentation: A 33-year old female during lactation presented with left breast tumor and skin lesions above. After mammography and ultrasound examination which categorized this lesion as BI RADS (Breast Imaging and Reporting Data System) 0, the patient was referred to magnetic resonance imaging (MRI). MRI of the left breast showed homogene oval tumor approximately 3,8cm in maximal diameter, which originate from skin, with undermined subcutaneous tissue and mostly localizated in the breast – BI RADS 4. We performed biopsy of the skin and tumor of the left breast. Intraoperative frozen section could not deline benign from malignant lesion. Histopathological diagnosis, including immunohistrochemistry, was DFSP. Then surgical wide excision with primary closure was performed and lesion was removed completely, from skin to the underlying pectoral fascia. The diagnosis of DFSP was verified. Patient did not achieve any postoperative therapy. At the four years follow-up period, our patient had no signs of local recurrences and distant metastasis.

Conclusion: DFSP of the breast, especially during lactation, is very rare disease and can mimic other breast tumors. The aim of this case report is to show importance of the wide margins surgical excision as optimal treatment for localized DFSP. This and strict long-term postoperative monitoring ensure disease control.

Key Words: DFSP, breast, lactating

SINHRONI KARCINOMI GRLIĆA MATERICE I JAJNIKA KOD JEDNE PACIJENTKINJE – PRIKAZ SLUČAJA

Joksimović Stefan [1], Santrač Nada [1], Ćetković Aleksandar [1], Radlović Petar [1]

[1] Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija

Uvod: Karcinom grlića materice je jedan od najčešćih malignih tumora kod žena u zemljama u razvoju, sa petogodišnjim preživljavanjem od oko 70%. U 80% slučajeva radi se o skvamocelularnom karcinomu. Karcinom jajnika je jedan od najmalignijih ginekoloških karcinoma, a petogodišnje preživljavanje je oko 40%. Papilarni serozni cistadenokarcinom je najčešći oblik karcinoma jajnika i čini oko 30% tumora jajnika kod žena starijih od 20 godina. Prikazujemo slučaj mlađe pacijentkinje sa dva embriološki različita karcinoma na inicijalnoj prezentaciji (karcinom grlića materice i karcinom jajnika) koja je operisana u našoj ustanovi.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 33 godine obratila se ginekologu zbog vaginalnog krvarenja. Biopsija grlića materice pokazala je da se radi o skvamocelularnom karcinomu. U sklopu dijagnostičke obrade učinjene su kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca abdomena koje su pokazale tumor u prednjem delu grlića, kao i veliki multiloklularni tumor u predelu desnog jajnika. Karcinom grlica materice stažiran je kao FIGO Ib1. Pacijentkinja je u našoj ustanovi podvrgnuta radikalnoj histerektomiji po Wertheim-Meigs-u sa bilateralnom adneksektomijom, bilateralnom disekcijom limfnih čvorova male karlice, kao i peritonektomijom male karlice i omentektomijom zbog depozita. Intraoperativno je aplikovana zagrejana intraperitonealna hemioterapija (HIPEC) cisplatinom. Patohistološki nalaz potvrdio je da se radi o skvamocelularnom karcinomu grlića materice, dok je u oba jajnika nađen papilarni serozni cistadenokarcinom. U limfnim čvorovima male karlice nisu nađene metastaze, dok su metastaze karcinoma jajnika potvrđene u peritoneumu male karlice i velikom omentumu. Karcinom jajnika stažiran je kao FIGO IIIc. Postoperativno je sprovedena hemioterapija Taxol-Carboplatin, ukupno šest ciklusa. Devetnaest meseci nakon otpuštanja iz bolnice, pacijentkinja je u dobrom opštem stanju, bez znakova lokalnog recidiva ili udaljene progresije bolesti.

Zaključak: Prikazan je redak slučaj istovremene pojave dva embriološki različita karcinoma porekla ginekoloških organa kod mlađe pacijentkinje. Iako oba tipa karcinoma imaju lošu prognozu, pravovremena i adekvatna dijagnoza, sa personalizovanim medicinskim pristupom, mogu dovesti do dobrog kliničkog ishoda.

Ključne reči: karcinom grlića materice; karcinom jajnika; sinhroni maligniteti

SINCHRONOUS CERVICAL AND OVARIAN CARCINOMA IN ONE PATIENT - A CASE REPORT

Joksimovic Stefan [1], Santrac Nada [1], Cetkovic Aleksandar [1], Radlovic Petar [1]

[1] Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Background: Cervical carcinoma is the most frequent type of cancer in women in many developing countries, with five-year survival of 70%. Squamous cell carcinoma comprises about 80% of cervical carcinomas. Ovarian carcinoma is the most lethal gynecologic cancer, with an overall 5-year survival of about 40%. Papillary serous cystadenocarcinoma is the most common form of ovarian malignancy, with prevalence of 30% in ovarian tumors of women aged over 20. We report a case of a young female patient with two embriologically different carcinomas at initial presentation (cervical and ovarian carcinoma), which was operated in our institution.

Case Report: A 33-year-old woman was referred to gynecologist due to vaginal bleeding. Cervical biopsy confirmed squamous cell carcinoma. Further diagnostic evaluation (computed tomography and

magnetic resonance imaging) revealed a tumor in the anterior part of the cervix, as well as a large multilocular tumor in the projection of the right ovary. Cervical carcinoma was staged as FIGO Ib1. Patient underwent radical hysterectomy by Wertheim-Meigs with bilateral adnexectomy, bilateral pelvic lymph node dissection, as well as pelvic peritonectomy with omentectomy due to metastatic deposits. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was applied with cisplatin. Histopathology findings confirmed squamous cell carcinoma of the cervix, while papillary serous cystadenocarcinoma was found in both ovaries. Pelvic lymph nodes were clear of metastases, while ovarian carcinoma metastases were confirmed in the pelvic peritoneum and the greater omentum. Ovarian carcinoma was staged as FIGO IIIc. Postoperative chemotherapy Taxol-Carboplatin was applied, six cycles in total. Nineteen months after hospital discharge, patient is in a good general condition, with no signs of local or distant disease recurrence.

Conclusion: We have reported a rare case of synchronous gynecological carcinomas of different embryological origin in a young female patient. Although both types of carcinomas have poor prognosis, timely and adequate diagnosis, with personalized medical approach, may have good clinical outcome.

Key words: cervical carcinoma; ovarian carcinoma; synchronous malignancies

METASTAZA MELANOMA U ŽUČNOJ KESI: PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE.

Golubović Emilija [1], Jevrić Marko [1], Nikolić Srđan [1,3], Medić Nataša [2], Raković Marija [1], Marković Ivan [1,3]

[1]Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Klinika za onkološku hirurgiju, Pasterova 14, Beograd, Srbija
[2]Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Odeljenje patologije, Pasterova 14, Beograd, Srbija
[3]Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Dr Subotića 8, Beograd, Srbija

Uvod: Melanom kao metastatska bolest može zahvatiti bilo koji organ, uz raznovrsnost u biološkom ponašanju i kliničkoj slici. Dijagnoza metastaze melanoma u gastrointestinalnom traktu se javlja u 1-9% slučajeva. Pojava sekundarnih depozita porekla melanoma u žučnoj kesi je veoma retka. Metastatski melanom sa nepoznatom primarnom lezijom je takođe redak i javlja se u 3-5% pacijenata. Prikazujemo slučaj metastatskog melanoma žučne kese bez uočene primarne promene.

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 54 godine se obratio lekaru zbog izrasline na levoj strani vrata. Učinjena je ekstirpacija navedene tumorske promene, čiji je histopatološki nalaz ukazao na limfonodalnu metastazu melanoma. Primarna lezija nije utvrđena. Ultrazvučnim pregledom uočena je promena karakteristika polipa u žučnoj kesi, dok je kompjuterizovana tomografija pokazala da se radi o mekotkivnoj lobuliranoj infiltrativnoj leziji. Pacijent je upućen u našu ustanovu, gde je učinjena otvorena hirurška intervencija. Intraoperativno je, pored promene u žučnoj kesi, uočena i infiltracija ductus cysticus-a i ductus choledochus-a. Shodno nalazu, učinjena je holecistektomija sa resekcijom ductus cysticus-a i ductus choledochus-a, uz formiranje hepatiko-jejuno Roux-Y anastomoze. Postoperativnom histopatološkom analizom je potvrđeno da se radi o melanomskoj infiltraciji.

Zaključak: Pacijenati sa dijagnostikovanom metastazom melanoma u žučnoj kesi imaju lošu prognozu. Srednje vreme preživljavanja kod metastatskog melanoma žučne kese iznosi 8,4 meseca. Terapijski pristup nije jasno definisan, ali se hirugija ističe kao metod lečenja koji takođe omogućava i adekvatnu palijaciju.

Ključne reči: melanom, metastaza, žučna kesa.

METASTATIC MELANOMA OF THE GALLBLADDER: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE.

Golubovic Emilija [1], Jevric Marko [1], Nikolic Srdjan [1,3], Medic Natasa [2], Rakovic Marija [1], Markovic Ivan [1,3]

[1]Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgical Oncology Clinic, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[2]Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of Pathology, Pasterova 14, Belgrade, Serbia, [3]University of Belgrade, School of Medicine, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Introduction: Melanoma as a metastatic disease can involve any organ of the body with variety in biological behavior and clinical presentation. Diagnosis of melanoma metastasis in gastrointestinal tract appears in 1-9% of cases. The occurrence of melanoma metastasis in the gallbladder is very rare. Metastatic melanoma with unknown primary lesion is also uncommon and its frequency is 3-5% of patients. We present a case of metastatic melanoma of the gallbladder without primary lesion.

Case report: A 54-year-old male patient complained to the doctor because of an excrescence on the left side of the neck. Extirpation of the tumor was performed and histopathology analysis detected a lymph node metastasis of melanoma. Primary lesion was not verified. Ultrasound examination discovered a change in gallbladder that looked like polyp and computed tomography showed a soft tissue lobular infiltrative lesion. The patient was referred to our hospital where he underwent an open surgery procedure. In addition to change in gallbladder, infiltration of cystic duct and common bile duct was spotted during the surgery. In accordance with the findings, cholecystectomy with resection of the cystic duct and common bile duct and hepaticojejunostomy with Roux-en-Y anastomosis were done. Postoperative histopathology analysis confirmed that the change was melanoma infiltration.

Conclusion: Patients with metastatic melanoma in the gallbladder have a poor prognosis. Mean survival for metastatic gallbladder melanoma is 8.4 months. Therapeutic approach is not clearly defined, but surgery stands out as the method of treatment and also provides adequate palliation.

Key words: melanoma, metastasis, gallbladder.

FIBROADENOM NA SPOJU PAZUŠNE JAME I PROKSIMALNE TREĆINE NADLAKTICE : PRIKAZ SLUČAJA

Petrović Nevena, Đurišić Igor, Buta Marko, Džodić Radan

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Uvod: Prekobrojna dojka predstavlja akcesorno tkivo dojke i najčešće se javlja duž mamarne linije, često u aksili ili između dojke i umbilikusa, ali i na bilo kom drugom delu tela. Akcesorno tkivo dojke se javlja kod 0,4-6% žena i to dva puta se češće nego kod muškaraca. Tkivo akcesorne dojke podleže istim patološkim procesima kao i tkivo normalne dojke uključujući i pojavu fibroadenoma.

Prikaz bolesnika: Prikazaćemo slučaj bolesnice sa fibroadenomom na spoju baze desne nadlaktice sa pazušnom jamom. Žena uzrasta 26 godina javila se na pregled zbog subkutano postavljene tumorske promene promera 20x15x10 mm na spoju gornje trećine unutrašnje strane desne nadlaktice sa pazušnom jamom, za koju zna nekoliko godina unazad. S obzirom da se radi o ženi koja je mlađa od 30 godina mamografija nije bila indikovana jer je žlezdano tkivo takvog denziteta da bi od ove dijagnostičke procedure bilo malo koristi te je zbog toga savetovana ultrasonografija obe dojke i pazušnih jama. U uslovima lokalne analgezije učinjena je ekscizija promene u celosti, koja je zatim poslata na ex tempore histopatološku proveru. Na definitivnom histopatološkom pregledu, hematoksilin eozinom, dokazano je da se radi o intrakanalikularnom hijalinizovanom fibroadenomu žlezdanog tkiva dojke.

Zaključak: Diferencijalno dijagnostički, kada postoji tumor u aksili i/ili bazi nadlaktice treba uzeti u obzir da se možda radi o fibroadenomu nastalom u ektopičnom tkivu dojke.

Ključne reči: fibroadenom, akcesorna dojka, nadlaktica, pazušna jama.

FIBROADENOMA AT THE JUNCTION OF AXILLA AND PROXIMAL THIRD OF THE UPPER ARM: CASE PRESENTATION

Petrovic Nevena, Djurisic Igor, Buta Marko, Dzodic Radan
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Background: Supernumerary breast represents an accessory breast tissue and usually occurs along the mammary line, often in the axilla, or between the breast and the umbilicus, or on any other part of the body. Accessory breast tissue occurs in 0.4% to 6% of women and twice more often than in men. Accessory breast tissue is subject to the same pathological processes, as well as normal breast tissue including the emergence of fibroadenoma

Case Presentation: We will present the case of a patient with a fibroadenoma at the junction of the base of the right upper arm and axilla. A 26-year-old woman came to a medical check-up due to subcutaneous set tumor changes 20x15x10 mm in diameter at the junction of the upper third of the inside of the right upper arm and armpit, she is acquainted several years ago. Given that this is a woman younger than 30 years, a mammography was not indicated because this diagnostic procedure would be useless due to density of glandular tissue and therefore it was advised ultrasonography of both breasts and armpits. Under conditions of local analgesia it was underwent excision of changes in total, which was then sent to the ex tempore histopathology verification. At the definitive histopathological examination, with hematoxylin and eosin, it was proved that it was the case of intracanalicular hialinized fibroadenoma of the breast tissue.

Conclusion: Differential diagnosis being considered, when there is a tumor in the axilla and / or the base of the upper arm it should be taken into consideration that it may be the case of fibroadenoma occurred in ectopic breast tissue.

Key Words: fibroadenoma, supernumerary breast tissue, upper arm, axilla.

ANESTHETIC MANAGEMENT OF LARGE ABDOMINAL CANCER: CASE REPORT

Burmuzoska M[1], Jovanovski – Srceva M[1], Ognjenovikj Lj.[2]
[1]PHI University Clinic Of Anesthesiology,Reanimation and Intensive care – Skopje
[2]PHI University Clinic Of Abdominal Surgery - Skopje

Introduction: Large abdominal tumors are challenging of treating, from surgical as well as anesthesiology perspective.

Case Report: A 45 years old male patient was admitted with acute abdomen, weight loss and pain in the left leg. During the preoperative physical examination, a big distension of the abdomen was noted, particularly in the left hemiabdomen, with no peristalsis in the abdomen. The decision was made to proceed with surgery for both treatment and diagnosis. General anesthesia was induced with succinylcholine due to risk of vomiting and aspiration. Resection of the tumor revealed a 30×20×15cm neoplasm, which pushed aside the spleen, stomach and transversal colon, originating from the left kidney. After the extirpation, a marked hypotension occurred, besides the enough volume of fluid administered to the patient and vasopressor was needed. Surgeons were faced with the task of handling an advanced disease, requiring more radical procedures. Because of invading the diaphragm, suture of it was performed and thoracal drainage was placed. After the surgery, the patient was admitted to ICU for few days and then after 16 postoperative days was released from hospital.

Discussion and Conclusion: Abdominal tumors, especially in this proportions, are difficult for treatment. Distension of the abdomen leads to raised intraabdominal pressure, with increased risk of aspiration, difficult ventilation, risk of bleeding and poor perfusion of intraabdominal organs and low extremities. After the removal, quick decompression of large intraabdominal vessels occurs, leading to rapid hypotension. Invading of surrounding organs complicates the outcome of the surgery.

Key Words: Abdominal cancer, raised intraabdominal pressure, difficult ventilation

PONV IN WOMEN AFTER SURGERY FOR THYROID AND BREST CARCINOMA

Kokareva A [1], Jovanovski-Srceva M[1]., Angjusev D[1]., Spirovski Z[2]., Kondov G[2]., Cholancheski R[2].
1Clinic for Anesthesia, Reanimation and Intensive Care, Skopje, 2 Clinic for Thoracic Surgery, Skopje

Background and objectives: Postotperative nausea and vomiting (PONV) is common in female surgery patients and may be detorious. Many factors in carcinoma diseases surgical pacients may have impact on the PONV .The aim of this study was to evaluate the incidence of PONV in female surgical patients who undervent OETA for carcinom surgery.

Material and method: In retrospective study, medical records of female patients who underwent surgery for carcinoma of thyroid gland (gropup T) and carcinoma of mamae(Group M), at the clinic for thoracic surgery, for 7 months period were analyzed. Demographic data, type of surgery, type of anesthesia, preoperative prophylactic dose of antiemetic given and the incidence of PONV during the first 24h were recorded. PONV was recorded with standard scale: 0(no nausea or reattachment); 1 (nausea and reattachment); 2(one vomiting and nausea); 3 (several episodes of vomiting).

Results: During this period, 24 woman underwent total thyroidectomy (mean aged 50.2 y +12.4) and 120 had mastectomy (mean aged,48.2+13.2). Prophylactic dose of ondansetron in TG was given in all patients. PONV occurred in 60% of the group T wile in group M occurred in 55%. In both groups PONV grade 2 was found in statistically higher number of patients compared to other grades [88%(grade 2)vs 10%(grade 1)vs 2%(grade 3)] for the thyroid group and [85%(grade 2)vs 11%(grade 1) vs 1%(grade 3)].

Conclusion: PONV is expected postoperatively in female patients. From our study there was no difference in the occurrence of PONV in different surgical carcinoma treatments. Prophylactic dose of ondansetron as an antiemetic is not sufficient to supreme completely the incidence of PONV in this surgeries.

Key words: PONV, thyroid carcinoma, breast cancer

COMPARATION OF POSTOPERATIVE LEVELS OF INFLAMATION MARKERS IN PATIENTS UNDERGOING BREAST SURGERY

Jovanovski-Srceva M[1],Peneva M[2], Kokareva A[1], Kondov B[3], Spirovski Z[3], Mircevski V[4], Mircevska E [2], Vela I [3],Nedzati J.[3]

[1] Clinic for Anesthesia reanimation and Intensive Care, Skopje, R.Macedonia
[2] Clinic for Plastic surgery, Skopje, R.Macedonia, [3] Clinic for Thoracic Surgery, Skopje, R.Macedonia
[4] Clinic for Neurosurgery, Skopje, R.Macedonia

Background and objective: patients with different breast pathology have different preoperative levels of the inflammatory markers. To our knowledge, postoperative levels of CRP and albumin are deeply correlated to the magnitude of the surgical treatment. This study aim was to evaluate the early inflammatory markers in patients who underwent two different surgeries for the breast malignancies (quadrant resection or radical mastectomy).

Material and method: 40 female patients with breast cancer, aged 30-60 years, ASA II, III were divided in two groups. Group RM(n=20) included patients who underwent radical mastectomy and the group QR(n=20) included patients who underwent quadrant resection. All patents underwent standardized anesthesia protocol. Analysis for CRP and albumin were taken on two times, preoperatively and 24 hours postoperatively.

Results: No significant difference was found in the demographic data and in the preoperative values of CRP and albumin, between the both groups.

Postoperative values of albumin were statistically lower compared to the preoperative values in the groups and between the groups statistical difference of p=0.02 was found. Postoperative average values of

CRP were statistically elevated compared to preoperative in the groups (64.3±46 sdvs1.12±0.5sd for group RM) and(32.7±30.7sd vs 2.52±2.2sd)for the group QR. Differences between the groups were statistically significant.

Conclusion: Postoperative levels of albumin are decreased where as CRP levels are raised in all surgical patients with breast tumors. Patients who underwent more radical and invasive surgical treatment show more prompt changes of the early inflammatory markers.

Key words: CRP, albumin, breast malignancy, inflammatory markers, postoperative

EDMONTONSKA SKALA ZA PROCENU SIMPTOMA (ESAS) KOD PACIJENATA SA MELANOMOM PRILIKOM PRIJEMA NA KLINIKU ZA MEDIKALNU ONKOLOGIJU (KMO) INSTITUTA ZA ONKOLOGIJU I RADIOLOGIJU SRBIJE (IORS)

Dimitrijević Jelena[1], Bošnjak Snežana[1], Đorđević Feđa[1], Bakić Nataša[1], Kezić Iva

[1] Instutut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija

Cilj: ESAS pomagalo je predloženo kao jedno od pomagala za inicijalnu procenu simptoma kod pacijenata sa malignim bolestima. ESAS pomagalo se sastoji od devet numeričkih skala (0-10) za procenu jačine najčešćih simptoma kod pacijentata sa malignim bolestima, dok se deseta numerička skala odnosi na procenu specifičnih simptoma koje pacijent sam prijavi. Cilj ovog rada je bio da se proceni jačina simpotma kod pacijenata sa melanomom prilikom prijema na KMO, IORS.

Metod; Tokom period od 4 nedelje ESAS pomagalom su procenjivani simptomi kod 12 pacijenata sa melanomom u metastatskoj fazi bolesti, prilikom prijema na KMO. Metode deskriptivne statistike su korišćene za obradu i prikaz rezultata.

Rezultati; Simptomi su procenjivani ESAS pomagalom kod 7 muškaraca i 5 žena sa melanomom prilikom prijema na KMO. Medijana godina starosti je bila 63 godina (raspon od 35 do 80 godina). Kod većine pacijenata opšte stanje prilikom prijema (PS) je procenjeno kao 1. Pacijenti su prijavljivali jačinu simptoma manju od 4 na skali od 0 do 10, sa srednjim vrednostima od 1.73, 0.70, 1.61, 0.57, 2.03, 1.53, 1.03, 1.18, 2.06 za bol, mučninu, gubitak apetita, nedostatak vazduha, malaksalost, depresiju, pospanost, anksioznost i procenu opšteg stanja od strane pacijenta.

Zaključak: Naše istraživanje je pokazalo da je ESAS pomagalo praktično i jednostavno pomagalo za inicijalnu procenu simptoma kod pacijenata sa melanomom prilikom prijema na KMO, IORS. Planira se sprovođenje istraživanja koje će utvrditi koja je uloga ESAS pomagala u proceni opterećenja simptomima kod ovih pacijenata koje može uticati na donošenje odluke o daljoj specifičnoj onkološkoj terapiji.

Ključne reči: ESAS pomagalo, inicijalna procena simptoma, melanom

THE EDMONTON SYMPTOM ASSESSMENT SYSTEM (ESAS) AS A SCREENING TOOL FOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH MELANOMA ADMITTED TO CLINIC FOR MEDICAL ONCOLOGY (CMO), INSTUTUTE FOR ONCOLOGY AND RADIOLOGY OF SERBIA (IORS)

Dimitrijevic Jelena[1], Bosnjak Snezana[1], Djordjevic Fedja[1], Bakic Natasa[1], Kezic Iva[1]

[1]Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Objective: ESAS has been proposed as one element of a screening strategy in cancer patients. It consists of 11-point numerical rating scales (0-10) for self-report of nine common symptoms of cancer, with a 10th scale for a patient-specific symptom. The objective of this paper is to assess symptoms reported by patients with melanoma on admission to the CMO, at the IORS.

Methods: During a four week period ESAS was used to assess symptoms in 12 patients with advanced malignant disease who were hospitalized at the CMO. Descriptive statistic methods were used to describe results.

Results: ESAS records were collected from 7 male and 5 female patients at the time of admission to the CMO. Median age range was 63 years (range 35-80). Majority of patients (63%) had performance status (PS) of 1. All nine ESAS symptoms were reported as less than 4 by majority of patients with mean scores of 1.73, 0.70, 1.61, 0.57, 2.03, 1.53, 1.03, 1.18, 2.06 for pain, nausea, lack of appetite, shortness of breath, fatigue, depression, drowsiness, anxiety and well-being, respectively.

Conclusions: Our research support use of ESAS as a useful, easy and not time consuming screening tool for symptoms in patients with melanoma at the time of admission to the CMO at the IORS. Further research will be conducted to assess the role of ESAS in the therapy decision making process regarding symptom burden in these patients.

Key words: ESAS, screening tool, melanoma

VINIRELBINOM INDUKOVANA SERPENTINOZNA SUPRAVENSKA HIPERPIGMENTACIAJ – PRIKAZ SLUČAJA

Oblaković-Babić J, Tomasević Z*, Božović-Spasojević I*, Ždrale Z*, Stojanović A*, Šerović K*, Tomasević N.Z*,*

**Institut za onkoligiju i radiologiju Srbije*

Uvod Serpentinozna supravenska hiperpigmentacija je redak neželjeni efekat antineoplastične terapije. Ovaj fenomen počinje u vidu crvene pruge iznad vene kroz koju je aplikovan lek, a zatim pruga postaje hiperpigmentovana. Promena je benigne i samoograničavajuće prirode.

Prikaz slučaja Prikazujemo slučaj pacijentkinje sa bilateralnim "trostruko negativnim" metastaskim karcinomom dojke, koja je razvila hiperpigmentovane venske linije nakon intravenske infuzije vinorelbina.

Pacijentkinja stara 55 godina sa DCIS desne dojke započela je specifično onkološko lečenje 1996. godine parcijalnom resekcijom i disekcijom pripadajuće aksile, praćene postoperativnom zračnom terapijom. Trinaest godina kasnije razvila je multifokalni karcinom u gornjem spoljašnjem kvadrantu kontalateralne dojke. Tada je zbog kardiopulmonalnih komorbiditeta sprovedena samo parcijalna resekcija leve dojke sa istostranom disekcijom aksile. Zatim je lečena adjuvantnom hemioterapijom sa 4 ciklusa AC režima plus 4 ciklusa nedeljnog paklitaksela i postoperativnom zračnom terapijom. U 2014.godini registruje se levostrano lokoregionalni relaps uz levostranu supraklavikularnu i medijastinalnu limfadenopatiju. Tada je učinjena lokalna ekscizija sa navedenim PH nalazom: Carcinoma metastataicum lymphonodi ER: 0, PR: 0, HER-2:1+. Pacijentkinja je dalje tertirana sistemskom hemioterapijom nedeljnim paklitakselom, a zatim i kapecitabi-

nom, nakon čega se registruje dalja progresija bolesti u vidu postepenog napredovanja limfadenopatije preaćene limfedemom leve ruke. U aprilu 2016. godine je započeto lečenje vinorelbinom (VRL 35mg D1, D8, D15, q4w). Nakon što je primila 4 ciklusa VRL beleži se parcijalna remisija na CT skenu toraksa. Na pregledu na D15 šestog ciklusa registruje se hiperpigmentovana pruga duž vene bazilike desne podlaktice i delimično sasušena bulozna promena desne šake. Navedene promene počinju od mesta aplikovanja leka. Nisu uočene druge mukokutane hiperpigmentacije, niti su registrovani klinički znaci tromboflebitisa.

Zaključak Prema podacima iz literature možemo da očekujemo da će hiperpigmentovane promene početi da blede po prestanku primene vinorelbina. U ovom trenutku doneta je odluka da se nastavi sa istom terapijom uz promenu mesta aplikovanja leka. Odluka je zasnovana na sledećim činjenicama: 1) promene nisu teške i najverovatnije su reverzibilne prirode; 2) poslednja evaluacija bolesti je pokazala dobar odgovor na terapiju vinorelbinom nasuprot predhodno primenjenim tretmanima; i poslednje ali ne i najmanje važno 3) nije preostalo mnogo drugih terapijskih opcija.

Ključne reči: vinorelbin, supravenska hiperpigmentacija, karcinom dojke

VINORELBINE INDUCED SERPENTINE SUPRAVENOUS HYPERPIGMENTATION – A CASE REPORT

Oblakovic-Babic J, Tomasevic Z*, Bozovic-Spasojevic I*, Zdrale Z*, Stojanovic A*, Serovic K*, Tomasevic N. Z*,*

**Institute of Oncology and Radiology Serbia, Belgrade*

Introduction Serpentine supravenous hyperpigmentation is an uncommon sequel of antineoplastic therapy. This phenomenon begins as red streaks commonly over the injected veins, followed by hyperpigmentation. The condition is benign and self-limiting.

Case Report We present a woman with bilateral "triple negative" metastatic breast carcinoma, who developed hyperpigmented venous streaks following intravenous infusion of the vinorelbine.

A 55-year-old woman with DCIS of the right breast has started specific oncology treatment in 1996 by partial resection and axillary node dissection followed by postoperative radiotherapy. She developed 13 years later multifocal carcinoma localized in upper lateral quadrant of the contralateral breast. Due to cardiopulmonary comorbidities only partial resection of the left breast with axillary node dissection was conducted. She underwent adjuvant chemotherapy with 4 cycles of AC regiment, 4 cycles of w-paclitaxel and postoperative radiotherapy. In 2014 left locoreginal relapse was detected with left supraraclavicular and mediastinal lymphadenopathy. Local excision was performed with the following PH diagnose: Carcinoma metastataicum lymphonodi ER: 0, PR: 0, HER-2:1+. Patient had been treated with the following systemic chemotherapy w-paclitaxel, following capecitabin with the effect of further progression with gradually increasing lymhadenopathy accompanied by the left sided upper extremity lymphedema. As of April 2016 she was treated with vinorelbine (VRL 35mg D1, D8, D15, q4w). After she had been treated with 4 cycles of VRL partial remission was detected on the chest CT scan. On D15 of the sixth cycle hyperpigmented streaks along the basilic vein of the right forearm were registered and one partially arid bullous change on the dorsum of right hand, starting from the chemotherapy injection site. There was no other mucocutanous hyperpigmentation. There was no clinical evidence of thrombophlebitis.

Conclusion According to the data found in the literature we could expect that hyperpigmentated changes will start to fade after discontinuation of vinorelbine. At this moment we decided to continue the same therapy by changing the site of the drug administration. The decision is based on the facts that 1) the changes are not serious with most probably reversible nature; 2) the last evaluation showed good response contrary to the previous treatments; and last but not least 3) there are no many therapy choices left.

Key words: vinorelbin, supravenous hiperpigmentation, breast carcinoma

HIPERKALCEMIJA KOD BOLESNICE SA KARCINOMOM JAJNIKA I POVIŠENIM VREDNOSTIMA PTH

Šerović Kristina, Tomašević Zoran, Božović-Spasojević Ivana, Ždrale Zdravko, Stojanović Aleksandar, Oblaković-Babić Jelena, Tomašević Zorica

Dnevna bolnica za hemioterapiju, Medikalna onkologija, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd

Uvod: Tumorom indukovana hiperkalcemija (TIH) može nastati kod skoro svake metastatske maligne bolesti. Učestalost se razlikuje i TIH je najčešća kod maligniteta sa koštanim metastazama. Ovarijalni karcinom retko je komplikovan TIH. Ipak, prema literaturnim podacima TIH se javlja kod ~ 5% maligniteta genito-urinarnog trakta. Simptomi TIH su uvek izraženi i progresivni uz kontinuirani porast serumskog kalcijuma.

Prema literaturnim podacima ~15% bolesnika sa malignitetima može imati hiperkalcemiju zbog primarnog hiperparatireoidizma. Zato prikazujemo bolesnicu sa ovarijalnim karcinomom i umerenom hiperkalcemijom kao posledicom primarnog hiperparatireoidizma.

Prikaz bolesnice: Kod bolesnice stare 68 godina, u septembru 2015. godine je učinjena radikalna operacija po protokolu za jajnik, a zbog seroznog papilarnog adenokarcinoma jajnika, u FIGO stadijumu IIIC.

Na postoperativnom CT abdomena i male karlice je uz masivan ascites uočen i kalkulus u početnom delu desnog uretera 21x8mm sa dilatacijom pijelokaliksnog (PK) sistema.

Tokom hospitalizacija radi primene hemioterapije (paklitaksel- karboplatin), praćene su povišene vrednosti ukupnog serumskog kalcijuma (od 2,63 do 3,08 mmol/L). Shodno indikacijama RFZO, primenjeno je šest ciklusa bisfosfonata (mart-avgust 2016), bez normalizacije serumskog kalcijuma.

Kako je perzistirala asimptomatska hiperkalcemija uz kalkulozu uretera, postavljena je sumnja na primarni hiperparatireoidizam. PTH je bio povišen- 118,9 pg/ml (norm. do 87 pg/ml). Na UZ vrata je viđena uvećana štitasta žlezda, sa mikrocistično degenerisanim nodusima, bez patološke limfadenopatije. Scintigrafija paratireoidne žlezde je isključila postojanje adenoma. Na poslednjoj kontroli vrednost ukupnog serumskog kalcijuma je bila 2,73 mmol/L.

Zaključak: Kod prikazane bolesnice hiperkalcemija je bila neprogresivna, asimptomatska, udružena sa kalkulozom uretera i povišenim vrednostima PTH, te je verovatni uzrok primarni hiperparatireoidizam. Endokrinološka ispitivanja su u toku.

Ključne reči: karcinom ovarijuma, tumorom indukovana hiperkalcemija, primarni hiperparatireoidizam

HYPERCALCAEMIA IN PATIENT WITH OVARIAN CANCER AND ELEVATED PTH

Serovic Kristina, Tomasevic Zoran, Bozovic-Spasojevic Ivana, Zdrale Zdravko, Stojanovic Aleksandar, Oblakovic-Babic Jelena, Tomasevic Zorica

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade

Introduction: Tumor-induced hypercalcaemia (TIH) can occur in almost any metastatic malignant disease. Frequency varies and TIH is most common in malignancy with bone metastases. Ovarian cancer is rarely complicated with TIH. However, according to literature data TIH occurs with ~ 5% malignancy of genito-urinary tract. TIH is always symptomatic, with continuous increase in serum calcium. According to the literature data ~ 15% of patients with malignancies can have hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism.

We present a patient with ovarian cancer and moderate hypercalcaemia, probably caused by primary hyperparathyroidism.

Case report: A 68-year-old female underwent radical surgery in September 2015, because ovarian papillary adenocarcinoma, FIGO IIIC.

Postoperative CT scans of the abdomen and pelvis revealed, along with massive ascites, calculus 21x8mm in the initial part of the right urether, with dilatation of **PK** system.

During hospitalization for chemotherapy (paclitaxel- Carboplatin), *elevated serum calcium level was discovered* (from 2.63 to 3.08 mmol / L). According to RFZO indications, six cycles of bisphosphonates were applied (March-August 2016), but without normalization of serum calcium.

Further testing revealed PTH elevation -118.9 pg / ml (norm. to 87 pg / ml), *thyroid and parathyroid ultrasound showed* enlarged thyroid gland with microcystic nodes, without pathological lymphadenopathy, scintigraphy of the parathyroid glands showed no evidence of adenoma. S*erum calcium level is still elevated*- 2,73 mmol/ L.

Conclusion: In presented case hypercalcaemia was non-progressive, asymptomatic, associated with uretheral calculus and elevated level of PTH, that suggest primary hyperparathyroidism as a cause of hypercalcaemia. The patient was referred for further endocrine evaluation.

Key words: ovarian carcinoma, *tumor-induced hypercalcaemia*, primary hyperparathyroidism

KAPOŠIJEV SARKOM KOD PACIJENTA SA HIV INFEKCIJOM – PRIKAZ SLUČAJA

Stojanović Aleksandar, Tomašević Zoran, Božović Spasojević Ivana, Ždrale Zdravko, Oblaković Babić Jelena, Šerović Kristina, Radosavljević Davorin, Tomašević Zorica

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Kapošijev sarkom (KS) predstavlja vaskularnu neoplazmu niskog gradusa udruženu sa infekcijom humanim herpes virusom 8. To je redak tumor nepoznatog uzroka sa značajnom zastupljenošću kod imunosuprimiranih pacijenata, naročito kod pacijenata sa HIV-om. Incidencija KS kod HIV-seropozitivnih pacijenata se značajno smanjuje sa napretkom tzv. visokoaktivne antiretrovirusne terapije (eng. HAART). Citotoksična hemioterapija za diseminovanu bolest podrazumeva lipozomalne antracikline, paklitaksel, vinka alkaloide i bleomicin.

Prikazujemo slučaj muškarca starog 33 g., heteroseksualca, sa multiplim purpurno-plavičastim nodularnum promenama po licu, trupu i ekstremitetima. Dijagnoza Kapošijevog sindroma je postavljena na bazi kliničkog i histopatološkog pregleda.

AIDS je dijagnostikovan 15 godina ranije nakon prezentacije pod slikom generalizovane limfadenopatije. Broj CD4 limfocita bio je ispod 200/ml. Lečenje je započeto sa HAART. Godinu dana kasnije, zbog dobrog opšteg stanja i broja CD4 preko 600/ml, pacijent samovoljno prekida sa antiretrovirusnom terapijom. Decembra 2015. postavljena je dijagnoza KS. U tom trenutku nije bilo dokaza za postojanje visceralnih metastaza. Broj CD4 bio je 330/ml. Lečenje je započeto kombinacijom HAART i hemioterapije (vinkristin 1mg/ciklusu i bleomicin 10mg/ciklusu; ciklusi na 2 nedelje). Do septembra 2016. ukupno je sprovedeno 18 ciklusa hemioterapije uz dobru podnošljivost. Efekat terapije može se oceniti kao parcijalna remisija kožnih promena. Broj CD4 bio je 131/ml. Odlučeno je da se lečenje nastavi kombinovanom terapijom.

Zaključak: Kapošijev sarkom je često prva manifestacija HIV-seropozitivnosti. Lečenje KS je palijativno, a restitucija imuniteta može dovesti do regresije sarkoma.

Ključne reči: Kapošijev sarkom, HIV, hemioterapija

HIV-ASSOCIATED KAPOSI'S SARCOMA – CASE REPORT

Stojanovic Aleksandar, Tomasevic Zoran, Bozovic Spasojevic Ivana, Zdrale Zdravko, Oblakovic Babic Jelena, Serovic Kristina, Radosavljevic Davorin, Tomasevic Zorica

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Kaposi's sarcoma (KS) is a low-grade vascular neoplasm associated with Human Herpesvirus-8 infection. An infrequent tumor of unknown cause, but with a higher impact in immunosuppressed individuals, particularly in HIV patients. Incidence of KS among HIV-seropositive individuals has decreased greatly with the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART). Cytotoxic chemotherapy for disseminated disease include liposomal anthracyclines, paclitaxel, vinca alkaloids and bleomycin.

We report a case of 33-year-old, HIV seropositive, heterosexual, Serbian male with multiple, non-blanching, purplish blue nodular swellings on the face, body and the extremities. On the basis of clinical and histopathological examination, a diagnosis of AIDS related Kaposi's sarcoma was made.

Diagnosis of AIDS was made about 15 years a go, and at that time patient was presented with generalised lymphadenopathy. CD4 lymphocyte count was bellow 200/ml. Patient was treated with HAART. After one year, because of good condition and rice of CD4 count above 600/ml, patient decided to stop with antiretroviral therapy. In the December of 2015 the KS was diagnosed. There was no evidence of visceral metastases. CD4 lymphocyte count was 330/ml. Treatment started with combination of HAART and chemotherapy (vincristine 1mg/cycle and bleomycin 10mg/cycle; q2w). Up to September of 2016 patient received eighteen cycles of chemotherapy with good tolerance. Effect of treatment can be estimated as a partial remission of skin lesions. CD4 lymphocyte count was 131/ml. We decided to continue with combined treatment.

Conclusion: Kaposi's sarcoma is frequently the presenting clinical manifestation of HIV-seropositivity. The treatment of KS is palliative, whereas immune restitution can lead to regression of the sarcoma.

Key words: Kaposi's sarcoma, HIV, chemotherapy

HIPERPIGMENTACIJA INDUKOVANA KAPECITABINOM – PRIKAZ SLUČAJA

Stojanović Aleksandar[1], Dobrosavljević Vukojević Danijela[2], Apostolović Stojanović Milica[4], Jevrić Marko[1], Bosić Martina[3], Tomašević Zoran[1], Božović Spasojević Ivana[1], Ždrale Zdravko[1], Oblaković Babić Jelena[1], Šerović Kristina[1], Radosavljević Davorin[1], Tomašević Zorica[1]

[1]Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd
[2]Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije, Beograd
[3]Institut za patologiju, Medicinski fakultet u Beogradu, [4]Medicinski fakultet u Beogradu

Kapecitabin predstavlja antineoplastični agens koji se koristi u lečenju pacijenata sa metastatskim tumorima dojke i debelog creva. Opisani su različiti neželjeni efekti, među kojima i mukokutane lokalizacije, posebno hiperpigmentacije koje se sreću u oko 5% pacijenata.

Prikazujemo slučaj pojave multiplih mukokutanih hiperpigmentacija tokom hemioterapije kapecitabinom kod pacijentkinje sa metastatskim karcinomom dojke u starosnoj dobi od 78 godina. Pacijentkinja je od juna 2016. primila ukupno 4 ciklusa hemioterapije kapecitabinom (3 meseca) sa dobrom podnošljivošću.

Početak terapije bio je praćen pojavom disestezije i hiperpigmentacija na vrhovima prstiju šaka i tabanima. Fizikalnim pregledom nađene su hiperpigmentacije usana, bukalne, palatalne i vulvarne mukoze. Histopatološki, nije viđena proliferacija melanocita i drugi znaci maligniteta. Dermoskopski, viđen je predominantno globularni i rešetkast obrazac lezija na prstima. Takođe, viđene su i promene na noktima (diskoloracija, oniholiza, distrofija). Dermoskopija melanonihije na srednjem prstu šake isključila je postojanje

periungvalnog melanoma (pseudo-Hačinsonov znak). S obzirom na ozbiljnost osnovne metastatske bolesti odlučeno je da se nastavi sa hemoretapijom.

Zaključak: Patogeneza ovakvih hiperpigmentacija nije poznata. Da li je koincidencija ili su deo forme početka tzv. hand-foot-sindroma? Sistemska imunosupresija može biti uzrok eruptivnih pigmentnih lezija, mada je mehanizam ovih erupcija nepoznat. Mišljenja su oprečna. Citotoksični i imunosupresivni agensi mogu dovesti i do erupcije nevusa ili indukcije malignog melanoma. Dermatološki nadzor je stoga neophodan.

Ključne reči: kapecitabin, hiperpigmentacija, melanom

CAPECITABINE INDUCED HYPERPIGMENTATION – A CASE REPORT

Stojanovic Aleksandar[1], Dobrosavljevic Vukojevic Danijela[2], Apostolovic Stojanovic Milica[4], Jevric Marko[1], Bosic Martina[3], Tomasević Zoran[1], Bozovic Spasojevic Ivana[1], Zdrale Zdravko[1], Oblakovic Babic Jelena[1], Serovic Kristina[1], Radosavljevic Davorin[1], Tomasevic Zorica[1]

[1]Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd
[2]Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije, Beograd
[3]Institut za patologiju, Medicinski fakultet u Beogradu, [4]Medicinski fakultet u Beogradu

Capecitabine is an antineoplastic agent used for the treatment of patients with metastatic solid tumors (breast and colon). Different adverse effects have been recognized, among which we find the muco-cutaneous ones and, specifically, hyperpigmentation, occurring in approximately 5% of patients treated.

We report a case of multiple muco-cutaneous hyperpigmentation secondary to chemotherapy with capecitabine in a 78-year-old woman with metastatic breast cancer. Patient was receiving this drug for a 3 month (from June 2016) with good tolerance.

The start of therapy was associated with dysesthesia and hyperpigmentation of the palms, mostly at the fingertips, and soles. Physical examination also revealed diffuse hyperpigmentation of the lips, buccal, palatal and vulvar mucosae. Histopathology had showed no melanocyte proliferation and other signs of malignancy. Dermoscopy had showed predominant melanocytic globular homogenous pattern and a lattice-like pattern for the palmar lesions. There is also nails changes in the form of onycholysis, fragility, discoloration, and dystrophia. Also, dermoscopy of the nail strip at the middle finger excluded periungual melanoma (pseudo-Hutchinson's sign). Because of the severity of the underlying metastatic disease, we decided to continue with chemotherapy.

Conclusion: The pathogenesis of these hyperpigmentation is unknown. Was this a coincidence or could hyperpigmentation be a form of onset of hand-foot syndrome? Systemic immunosuppression has been reported as a cause of eruptive pigmented lesions, although the mechanisms causing this eruption are not known. Opinions in this respect vary considerably. Cytotoxic or immunosuppressive agents may lead to the eruption of nevi or induction of malignant melanoma. Dermatologic surveillance is mandatory in these cases.

Key words: capecitabine, hyperpigmentation, melanoma

SINHRONI MULTIPLI PRIMARNI MELANOM KOŽE – PRIKAZ SLUČAJA

Knežević Snežana
Dom zdravlja Kraljevo

Uvod: Melanom je maligni tumor koji nastaje iz ćelija koje stvaraju melanin, melanocita a najčešće se javlja na koži. Poslednjih decenija melanom kože pokazuje rastuću incidencu i smrtnost pretvarajuci se iz retke bolesti u karcinom sa sve većim medicinskim značajem. Preterano izlaganje UV zracima i genetska predispozicija su odgovorni za njegovo nastajanje. Melanom čini manje od 5% karcinoma kože. Stariji muškarci su u najvećem riziku. Razvoj sinhronog multiplog primarnog melanoma kože možemo videti u 1,2-8,2 % obolelih.

Cilj: Ukazati na značaj rane i tačne dijagnoze i blagovremenog lečenja malignih bolesti.

Metod: Podaci dobijeni iz medicinske dokumentacije pacijenta.

Prikaz slučaja: Pacijent MA, 66 godina, muškog pola, neredovno posećuje izabranog lekara. Fizikalnim pregledom uočene su suspektne promene na lumbalnoj regiji i u predelu lopatice. Melanomi su operisani sa širokom ekscizijom. Postoperativni Ph: Melanoma malignum regio lumbalis (površno šireći tip, Clark III, debljine po Breslow-u 0,85 mm, bez ulceracije, sa zapaljenskim infiltratom po tipu „non brisk", bez vaskularne invazije) i Melanoma malignum in situ regio scapularis. SLNB negativna na metastazu. Predloženo praćenje, u skladu sa preporukama. Fizikalni pregledi i radiološke pretrage (rendgen pluća i glave, ultrazvuk abdomena, CT grudi i stomaka) u preporučenim intervalima. Pacijent se dobro oseća i nema znakova metastaza.

Zaključak: Detaljan pregled kože i dugotrajno praćenje su obavezni za pacijente obolele od melanoma.

Ključne reči: melanom, multipli, koža

SYNCHRONOUS MULTIPLE PRIMARY SKIN MELANOMA – A CASE REPORT

Knezevic Snezana
Health center Kraljevo

Introduction. Melanoma is a malignant tumor that arises from cells that produce melanin, melanocytes and usually occurs on the skin. During the last decades, skin melanoma has shown increasing incidence and mortality rates turning from a very rare disease into a cancer with growing medical importance. Increased ultraviolet (UV) light exposure of a genetically predisposed population seems to be at least responsible for it. Melanoma represents less than 5% of skin cancers. Elderly men are at highest risk. Development of synchronous multiple primary melanomas cutis we can see at 1.2– 8.2% of melanoma patients.

Objective. Emphasize the importance of early and accurate diagnosis and early treatment of malignant diseases.

Methods. Data obtained from medical records of the patient.

Case report. Patient MA, 66 years, male, inordinately visiting GP. Physical examination noticed suspicious changes in the lumbal region and in the area of the blades. Melanomas were surgically treated with wide excision. Postoperative Ph: Melanoma malignum lumbal region (superficial spreading type , Clark III , Breslow's thickness 0.85 mm , no ulceration, with inflammatory infiltrate by type of non brisk , no vascular invasion) and melanoma malignum in situ of blade region. SLNB was negative for metastasis. Medical follow-up was scheduled, according to guidelines. Physical examinations and radiological procedures (chest and brain radiographs, abdomen ultrasonography, chest and abdomen computed tomography scan) at the recommended intervals.

Conclusion. Detailed skin examination and long-term follow-up are mandatory for patients affected by melanoma.

Key words: melanoma, multiple, skin

GRANULOZA-ĆELIJSKI TUMOR JAJNIKA U DEČJEM UZRAST - PRIKAZ SLUČAJA

Balać Svetlana [1], Asanović Radovan [1], Babić Zorica [1]

[1]Dom zdravlja Berane

Uvod: Tumori jajnika su relativno retki u detinstvu i adolescenciji. Samo 5% do 8 % su granuloza-ćelijskog porekla. Njih 95% se javljaju kod odraslih, a samo 5% kod dece.

Prikaz slučaja: 16-godišnja devojka se javila na pregled sa bolovima, amenorejom i uvećanim trbuhom. Ultrazvučno, a i skenerom je verifikovana TU formacija koja primarno pripada levom jajniku. Nakon postavljanja dijagnoze, operativnim putem odstranjen je tumor težine 7 kilograma i levi jajnik. Nakon 3 meseca tumor je recidivirao, pa je bila neophodna ponovna operacija i tom prilikom je urađena histerektomija i odstranjen desni jajnik. Mesec dana nakon drugog operativnog tretmana, zbog pojave ranih recidiva, sprovedena je hemioterapija u šest ciklusa po protokolu PEBA. Mesec dana po završetku hemioterapije tumor ponovo recidivira. Pojavljuju se brojni tumori u maloj karlici, velika količina slobodne tečnosti u trbuhu i teška forma pancitopenije. Uprkos intenzivnom lečenju u Opštoj bolnici u Beranama, KC Crne Gore i Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, pacijentkinja umire 13 meseci nakon prvog javljanja lekaru. Dijagnoza je postavljena patohistološkom verifikacijom, dok specifični tumor marker za ovaj tumor (inhibin B), kao i HE4 i CEA, Ca72-4, BHCG tokom celog lečenja su bili negatiivni. Jedini tumor marker koji je bio povišen je Ca125. Ovaj tumor marker nije specifičan za pomenuti tumor.

Zaključak: Ovakav tok granuloza-ćelijskog tumora sa ranim i masivnim recidivima je izuzetno redak (oko 5% slučajeva) i ukazuje na agresivan tok bolesti sa nepovoljnim ishodom.

Ključne reči: granuloza-ćelijski tumor jajnika, agresivan tok

GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY IN CHILDREN AGE – A CASE REPORT

Balac Svetlana [1], Asanovic Radovan [1], Babic Zorica [1]

[1]Health center "Berane"

Background: Ovarian tumors are relatively rare in childhood and adolescence. Only 5% to 8% are of the granulosa cell origin. They occur in 95% in adults and only in 5% in children.

Case Report: A 16-year-old girl turned to the doctor with pain, amenorrhea and an enlarged abdomen. Ultrasound and CT examination verified tumor formation of the left ovary. After the diagnosis, a tumor weighing 7 pounds surgically removed with the left ovary. After 3 months the tumor relapsed and re-operation was done consisting of hysterectomy and right ovariectomy. One month after the second surgical treatment, due to early recurrence, six cycles of chemotherapy by PEBA protocol was applied. A month after the end of chemotherapy tumor relapsed again. Numerous tumors appeared in the pelvis, along with large amount of free fluid in the abdomen and severe form of pancytopenia. Despite intensive treatment in the General Hospital in Berane, Clinical Center of Montenegro and Institute for Oncology and Radiology of Serbia, the patient dies 13 months after the first consultation with the doctor. The diagnosis was made via pathohistological verification, while specific tumor marker for this tumor (inhibin B), as well as HE4, CEA, Ca72-4, BHCG throughout the treatment were negative. Here, the only marker that was elevated was CA125 - a marker that is not specific for this tumor.

Conclusion: This granulosa cell tumor disease course, with early and massive recurrence, is extremely rare (about 5% of cases) and points to the aggressiveness of the tumor with an unfavorable outcome.

Key words: granulosa cell tumor of the ovary, aggressive behaviour.

SAŽECI PREZENTOVANI NA ESSO 36 /
ABSTRACTS PRESENTED AT ESSO 36

Volume 42 Issue 9 September 2016 ISSN 0748-7983

ELSEVIER

EJSO

EUROPEAN JOURNAL OF
SURGICAL ONCOLOGY
THE JOURNAL OF CANCER SURGERY

36th Congress of the European Society of Surgical Oncology in partnership with the Polish Society of Surgical Oncology

Abstract Book

esso 36

36th Congress of the
European Society of Surgical Oncology
in partnership with the Polish Society of Surgical Oncology

14 - 16
SEPTEMBER 2016
KRAKOW | POLAND

esso
The European Society of Surgical Oncology

The Journal of the European Society of Surgical Oncology and BASO ~ The Association for Cancer Surgery

www.ejso.com

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S93
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.074

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN DECISION FOR SELECTIVE MODIFIED LATERAL NECK DISSECTION

- Oral Presentation -

Markovic Ivan[1,2], Goran Merima[1], Santrac Nada[1], Buta Marko[1,2], Stojiljkovic Dejan[1], Djurisic Igor[1], Zegarac Milan[1,2], Nikolic Srdjan[1,2], Jevric Marko[1], Panaseykin Yury[3], Petrovic Nevena[1], Pupic Gordana[4], Dzodic Radan[1,2]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgical Oncology Clinic, Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Surgery - Oncology, Belgrade, Serbia
[3] P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Surgery, Moscow, Russian Federation
[4] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of Pathology, Belgrade, Serbia

Background: Surgical management in clinically node negative (cN0) patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) remains debatable, despite the fact that frequency of micrometastases may approach 90% depending on the sensitivity of the detection method. Furthermore, preoperative ultrasound identifies only half of the lymph nodes found at surgery, due to the presence of the overlying thyroid gland. This encouraged some authors to apply the concept of sentinel lymph node biopsy (SLNb) in PTC. Three meta-analyses on this issue were published. Our aim was to investigate if SLNb using methylene blue dye is accurate for detection of lymph node metastases (LNM) in lateral neck compartments and if it may help in decision for selective modified lateral neck dissection in cN0 patients with PTC.

Material and methods: Study included 153 cN0 patients with PTC. All underwent total thyroidectomy with prophylactic central neck dissection and SLNb of lateral lymph nodes using 1% solution of methylene blue dye. Selective modified lateral neck dissection was performed in all cases with SLNs metastases.

Results: Over 80% of patients had pT1 tumors, including 57% of microcarcinomas. Neck LNM were histologically verified (pN1) in 40.9% of cN0 PTC cases. LNM in central neck compartment were predictive for lateral LNM in 80.5% of cases. Predictive factors for LNM were: male gender, patients younger than 45 years, tumors larger than 1 cm, capsular and vascular tumor invasion. Our method enabled detection of LNM in 21% of SLNs in lateral neck compartment, which were over 50% predictive of metastases to other lateral lymph nodes. Out of 171 SLNb procedures, blue dyed lymph nodes were successfully detected in 157 of them, with identification rate of 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 91.2% probability of repeating the results in the second specimen (ROC AUC, 95% CI; 84.2 to 98.3%).

Conclusions: The proposed method of SLN biopsy is feasible, safe and accurate in detection of additional LNM in the lateral neck compartment and may help in decision for selective modified lateral neck dissection and radioiodine therapy in cN0 but pN1patients with PTC.

Key words: papillary thyroid carcinoma, sentinel lymph node biopsy

Frozen section SLN	**Definitive H&E SLN**		*Summary*
	Malignant	Benign	
Malignant	30	4	34
Benign	5	118	123
Summary	35	122	157
Diagnostic test			
Identification rate (IR)	157/171		91.8 %
Sensitivity (Sn)	30/35		85.7 %
Specificity (Sp)	118/122		96.7 %
Positive Predictive Value (PPV)	30/34		88.2 %
Negative Predictive Value (NPV)	118/123		95.9 %
Accuracy	148/157		94.3 %

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S94
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.075

SURGICAL TREATMENT AND PROGNOSTIC FACTORS FOR WELL-DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

- Oral Presentation –

Marko Buta[1,2], Ivan Markovic[1,2], Nada Santrac[1], Igor Djurisic[1], Merima Goran[1], Radan Dzodic[1,2]

[1]Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[2]University of Belgrade, Medical School, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Background: Well-differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents is rare, but it shows aggressive behavior. Gross lymph node metastases and distant metastases are common on first clinical presentation. The aim was to present our experience in the management of well-differentiated thyroid carcinomas in patients under the age of 21 by analyzing clinical features, effectiveness of surgical approach and long-term outcome.

Material and methods: During 33 years (1981-2014), at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia 62 children and adolescents were operated due to well-differentiated thyroid carcinoma. Mean age was 16.7 (range 7-21) years. At the time of diagnosis, 6.45% patients had lung metastases. Total thyroidectomy or completion of thyroidectomy was performed in all cases, followed with central neck dissection and frozen section examination of the jugulo-carotid compartments. Radioiodine 131 therapy was applied in 42 (67.74%) patients and postoperative external beam radiotherapy in 2 (3.23%). Median follow-up was 10.9 (range 0.69-33.05) years.

Results: Median tumor size was 20 (range 2-60) mm. Papillary thyroid carcinoma was found in 96.77%, while follicular and Hurtle cell carcinoma in 1.61% patients, each. Multifocal tumors were found in 50% and capsular invasion in 59.7% of cases. Lymphonodal metastases in either central or lateral neck compartments were found in 72.6% of patients. Multifocality and capsular invasion were significantly more frequent in patients 16 years of age or younger ($p<0.01$ both). Median disease-free interval has not been reached and overall survival rate was 100%.

Conclusions: Well-differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents is characterized with high rate of locoregional aggressiveness, multifocality, capsular invasion, lymph node metastases and distant metastases at the time of diagnosis. Extensive surgical approach should be performed in both primary and recurrent disease in young patients with well-differentiated thyroid carcinomas in order to achieve locoregional disease control and long disease-free survival.

Key words: well differentiated thyroid carcinoma, pediatric thyroid cancer, surgical treatment

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S118
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.129

TREATMENT OF BRONCHIAL MICRO FISTULA WITH TISSUE ADHESIVES AFTER THE PULMONARY WEDGE RESECTION FOR TYPICAL CARCINOID IN PATIENT WITH A LONG TERM COPD

- Abstract Video Presentation -

Stojiljkovic Dejan[1], Santrac Nada[1], Kocic Milan[1], Goran Merima[1], Stojiljkovic Tanja[2], Mandaric Dragan[3], Vojnovic Vera[4], Filipovic Jovan[4], Spurnic Igor[1], Markovic Ivan[1]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgery, Belgrade, Serbia
[2] St. Luke's General Hospital, Radiology, Smederevo, Serbia
[3] Retired, Surgery, Belgrade, Serbia
[4] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Anaesthesia, Belgrade, Serbia

Background: Bronchial fistula is one of the complications that may occur after lung resections. Small fistulas can be treated endoscopically using mechanical abrasion, sclerosing agents and cyanoacrylate glue. We report a case of a patient in whom wedge resection of the left lung, due to typical carcinoid, was complicated by persistent pneumothorax, probably due to development of micro fistula. Autologous tissue adhesive was applied endoscopically for treatment of this complication.

Case report: The 77-year-old male patient with long-term chronical obstructive pulmonary disease and history of spontaneous pneumothorax was admitted to the Institute for Oncology and Radiology of Serbia for surgical treatment of a lung tumor. Computed tomography of the chest was previously done, showing a 30 25 mm tumor in the top segment of the left lower pulmonary lobe, with signs of pulmonary emphysema. Tumor markers were within normal ranges. Bronchoscopical biopsy was done, with findings of typical carcinoid in the superior segmental bronchus of left lower lung (LB6). After adequate preoperative preparation, wedge resection of the left lower lobe was performed. Definitive histopathological findings confirmed diagnosis of typical carcinoid with invasion of the bronchus wall. Three lymph nodes were without elements of malignancy. Postoperative recovery was compromised by subcutaneous emphysema and reduced re-expansion of the left lung on chest X-ray, and patient was retreated with thoracic drainage three times. On the 33rd postoperative day, patient was discharged from hospital in good general condition, with complete expansion of the left lung. Three days later, patient was readmitted with partial pneumothorax and atelectasis of the left lower lobe, and he was drained again. Due to multiple unsuccessful attempts of solving pneumothorax, it was decided to treat probable bronchial micro fistula with tissue adhesives. Bronchoscopy was done and LB6 suture was identified. Each segmental bronchus of the left lung was individually occluded with balloon catheter in order to identify the micro fistula. Thoracic drainage system did not register significant decrease in air leakage and the procedure was continued by applying the autologous tissue adhesive on the sutured LB6 through a catheter placed into the working channel of the bronchoscope. After application of fibrin glue, significant decrease in air leakage was immediately confirmed and left lung was re-expanded. After a few days, patient was discharged from our hospital with no signs of pneumothorax on control chest X-ray.

Conclusion: In elderly patients with associated diseases, this could be the therapy of choice in the management of bronchial micro fistula as a very effective alternative to surgical treatment.

Key words: bronchial micro fistula, tissue adhesives, wedge resection, typical carcinoid

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S188
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.349

ADVERSE OUTCOMES OF DELAYED BREAST RECONSTRUCTION AFTER MASTECTOMY USING ABDOMINAL ADVANCEMENT FLAP – A 15-YEAR EXPERIENCE

- Poster Presentation –

Olivera Kosovac[1], Nada Santrac[2], Ivan Markovic[2,3], Dusica Gavrilovic[4], Aleksandar Martinovic[2], Radan Dzodic[2, 3]

[1] Specialized hospital for reconstructive and plastic surgery "Kosovac", Dr Ivana Ribara 158, Belgrade, Serbia
[2] Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia
[3] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia
[4] Data Center, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

Background: Delayed breast reconstruction (DBR) after mastectomy is mainly performed using expander prostheses (that are later replaced by permanent ones), or using pedicle/free musculocutaneous flaps, since there is an insufficient amount of skin in this area. These techniques, however, require more than one operation, which increases treatment costs and prolongs patient's recovery due to many expected complications. Back in 1980s, abdominal advancement flap (AAF) technique was described as useful to reduce number of surgery stages, as well as donor-site complications, whilst providing more optimal aesthetical results. This technique has been used in our institution for 20 years now.

The aim of this study was to evaluate adverse outcomes after DBR using AAF and permanent prosthesis in patients treated with mastectomy due to unilateral breast carcinoma, as well as to determine which factors are predictive for their occurrence.

Material and methods: Study included 155 patients operated at Institute for Oncology and Radiology of Serbia from 1996 to 2010. All patients previously had total mastectomy and axillary dissection, followed by specific oncological treatment. Patients were selected for DBR after complete diagnostic evaluation, and local or distant disease relapses, as well as contralateral breast carcinoma, were excluded. Permanent prostheses used for breast reconstruction were placed under the major pectoral muscle in all patients. Size of the prostheses was determined by patient's constitution, other breast volume and the quality of the skin and muscle for the flap. Adverse events were evaluated in regard to patient, disease and prostheses-related factors.

Results: In the follow-up, DBR adverse events were observed in 23.23% of patients – majority (91.67%) had only one. The most frequent was capsule contracture (47.22%), followed by asymmetry (22.22%), infection (16.67%) and prosthesis rupture (16.67%). There were isolated cases of prosthesis prolapse and local disease recurrence. Infections were treated conservatively in all but one patient. Other events were managed by additional operation. Statistical analysis showed that complications occurred significantly more often in patients ≥51 years (vs. 18-40, vs. 41-50), IIb (vs. Ia) disease stage, T2 (vs. T1) tumors and adjuvant radiotherapy (vs. without). Prostheses-related factors were not significant for DBR complications, neither body mass index, nor smoking habits.

Conclusions: DBR using AAF and permanent prosthesis is a safe technique with acceptable rate of adverse outcomes. It provides one-time surgery with satisfactory aesthetic results and good postoperative recovery. Most frequent complication is capsule contracture. Patients' age and irradiation of the chest wall after mastectomy are predictive factors for adverse outcomes after DBR using AAF and permanent prosthesis.

Key words: delayed breast reconstruction, abdominal advancement flap, adverse outcomes

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S159
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.254

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY OF JUGULO-CAROTID REGIONS AFTER METHYLENE BLUE DYE INJECTION IN MEDULLARY THYROID MICROCARCINOMAS – A PILOT STUDY

- Poster Presentation -

Radan Dzodic[1, 2], Nada Santrac[2], Merima Goran[2], Marko Buta[2], Igor Djurisic[2], Gordana Pupic[3], Ognjen Zivkovic[3], Ivan Markovic[1, 2]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgical Oncology Clinic, Belgrade, Serbia
[2] Medical School, University of Belgrade, Surgery - Oncology, Belgrade, Serbia
[3] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of Pathology, Belgrade, Serbia

Background: Serum calcitonin level is a precise marker for medullary thyroid carcinoma. However, lymph node metastases can be found in lower serum calcitonin levels, as well, and preoperative ultrasound may provide false negative findings on regional lymph nodes.

The aim was to present original technique of sentinel lymph node (SLN) biopsy of jugulo-carotid regions after methylene blue dye injection in medullary thyroid microcarcinomas (MTMC), as well as to analyze its usefulness for selection of clinically N0 patients with lateral metastases for one-time modified radical neck dissection (MRND).

Material and methods: From 2007 to 2015th, 14 patients were operated in our institution due to MTMCs with serum calcitonin levels lower than 1000pg/ml, tumors under or 10mm in size and clinically negative regional lymph nodes. Total thyroidectomy with central neck dissection was done in all patients. SLN mapping was performed by injecting 0.2-0.5ml of 1%-methylene blue dye in the thyroid lobes, just beneath the capsule. Levels II and III were explored on both sides, blue stained SLNs were removed and examined by frozen section analysis. In case SLNs were benign, additional surrounding non-colored lymph nodes were removed for more precise evaluation and sent to standard pathological preparation and analysis. If SLNs were positive on frozen section, one-time MRND was performed.

Results: One patient had hereditary form of medullary thyroid carcinoma, with bilateral subcentimeter tumors, while others had sporadic, unilateral MTMC. Sporadic MTMCs showed neither central nor lateral lymph node metastases on bilateral SLN biopsy, with no indication for MRND. Hereditary MTMC had central lymph node metastases, with positive SLNs on both sides, thus one-time bilateral MRND was performed. This patient had metastases in other dissected lymph nodes, as well, and serum calcitonin level of 200 pg/ml. Frozen section and definite pathological analysis were 100% match.

Conclusions: Sentinel lymph node biopsy after methylene blue dye injection can be precisely used for intraoperative assessment of lateral lymph nodes. It optimizes surgery of MTMCs, selecting clinically N0 patients with lateral lymph node metastases for one-time MRND. This pilot study is the first reported experience with SLN biopsy of jugulo-carotid regions in medullary thyroid carcinomas using methylene blue dye, focusing on subgroup of microcarcinomas.

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

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S160
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.258

LYMPH NODE METASTASES IN CLINICALLY N0 PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMAS

- Poster Presentation -

Goran Merima[1], Markovic Ivan[1,2], Santrac Nada[1], Buta Marko[1,2], Djurisic I[1], Zegarac Milan[1,2], Stojiljkovic Dejan[1], Kocic Milan[1], Dzodic Radan[1,2]

[1]Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgical Oncology Clinic, Belgrade, Serbia.
[2]Medical School - University of Belgrade, Surgery - Oncology, Belgrade, Serbia.

Background: The aim was to note frequency of central and lateral lymph node metastases (LNM) from papillary thyroid microcarcinomas (PTMC), and to assess whether sentinel lymph node (SLN) biopsy of lateral compartment is an accurate technique to select patients with true positive, but clinically negative lymph nodes for one-time selective lateral neck dissection (sLND). Correlation between tumor characteristics (size, multifocality, bilaterality, capsular invasion) and LNMs was analyzed.

Material and methods: During a 10-year-period (2004-2013), 111 clinically N0 patients with PTMCs had total thyroidectomy, central neck dissection and SLN biopsy of lateral neck compartment in our institution. SLN mapping was performed by subcapsular injection of 0.2 to 0.5ml of 1%-methylene blue dye. If SLNs were positive on frozen section, one-time sLND was done.

Results: PTMCs were multicentric in 40%. LNMs were detected in 25% of patients. Isolated central LNMs were found in 18% of patients. Lateral LMNs were present in 7% of patients, of which 4% were isolated, skip LNMs. All these patients had therapeutical sLND. Specificity and sensitivity of SLN biopsy were 100% and 57%, positive and negative predictive values were 100% and 97%, respectively. Method's accuracy was 97%.

Conclusions: SLN biopsy of lateral neck compartment is more precise than physical examination and ultrasonography for detection of lateral LNMs in clinically N0 patients with PTMCs. Intraoperative assessment of lateral lymph nodes (SLNs) provides one-time therapeutical dissection for patients with occult LNMs at initial operation, reducing the need for additional operations. This method provides appropriate disease staging and optimizes treatment.

Key words: papillary thyroid microcarcinomas, lymph node metastases, clinically N0 patients**,** sentinel lymph node biopsy

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S126
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.152

CAN WE USE FROZEN SECTION ANALYSIS OF SENTINEL LYMPH NODES MAPPED WITH METHYLENE BLUE DYE FOR DECISION MAKING UPON ONE-TIME AXILLARY DISSECTION IN BREAST CARCINOMA SURGERY IN DEVELOPING COUNTRIES?

- Poster Presentation -

Djurisic Igor[1], Santrac Nada[1], Buta Marko[1,2], Goran Merima[1], Markovic Ivan[1,2], Nikolic Srdjan[1,2], Zegarac Milan[1,2], Dzodic Radan[1,2]

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

Background: The aim was to evaluate accuracy of intraoperative frozen section analysis (FSA) of sentinel lymph nodes (SLN) mapped using methylene blue dye (MBD) and its usefulness for selecting patients with breast carcinomas and positive axillary lymph nodes (ALN) for one-time axillary dissection.

Methods: Following 2005 ASCO guidelines, 152 female patients with T1/T2 breast carcinomas and clinically negative ALNs were selected for mapping using MBD (1%) from October 2010 to December 2011. Patients underwent FSA of mapped SLNs and ALN dissection. The accuracy of

SLN-FSA was tested by comparison of these findings with definite pathohistology on SLNs, as well as on other ALNs. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated.

Results: There was a 98%-match between FSA and definite pathohistology findings on SLNs, which suggests the high accuracy of FSA in this series. None of 3 patients with false-negative SLNs on FSA had additional axillary metastases. One out of 20 (5%) patients with metastases in other ALNs had "clear" SLNs, both on FSA and definite pathohistology (false negative). Method's accuracy is 94.1%.

Conclusions: SLN-FSA enables adequate selection of patients for onetime axillary dissection. MBD mapping technique is cheap, feasible and enables easy and precise detection of first draining ALNs. Using FSA of SLNs mapped with MBD, patients with breast carcinoma benefit from complete surgical treatment during one hospitalization, the risk of undergoing anaesthesia twice is reduced, as well as the treatment cost, which is important for developing countries.

Key words: sentinel lymph nodes, frozen section analysis, breast carcinoma

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S166
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.280

PROGNOSTIC FACTORS RELATED TO SURGICAL RESECTION OF ISOLATED LIVER METASTASIS FROM BREAST CANCER

- Poster Presentation –

Zegarac Milan[1,2], Nikolic Srdjan[1,2], Martinovic Aleksandar[1], Djurisic Igor[1], Santrac Nada[1], Goran Merima[1], Kocic Milan[1], Inic Zorka[1], Markovic Ivan[1,2]

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

Background: Isolated liver metastases (LM) from breast cancer (BC) occur in only 1e5% of cases. Resection of isolated LM improves survival. We examined the prognostic factors for time to LM development, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) after LM resection.

Material and methods: From February 2006 to December 2009, 32 patients underwent LM resection at the Institute of oncology and radiology of Serbia. All of them had breast cancer surgery for their primary tumor and developed resectable LMs as the first and only site of disease progression. We examined the factors related to in the general characteristics of the patient, the characteristics of the primary tumor, the treatment of the primary tumor, the metastatic properties of breast cancer in the liver, and their influence on the time of treatment to the appearance of metastases, disease free survival and overall survival after resection of liver metastases.

Results: Liver metastases developed after a median of 25 months. After resection of liver metastases, median follow-up, disease free survival (DFS) and the overall survival (OS) with corresponding 95% CI were 37 (7-66), 22.5 (12-40) and 37 (≥23) months respectively. Size of the primary breast cancer, metastasis to axillary lymph nodes, hormone receptor negative breast cancer status, hormonal therapy unapplied, shorter period of time to the liver metastasis development as well as the greater number of resectable metastases affecting shorter disease-free survival and overall survival after liver metastasis resection.

Conclusion: In patients with a well-selected isolated breast cancer LM, the resection of the liver metastasis extends disease-free survival and overall survival after LM resection.

Key words: prognostic factors, isolated liver metastasis, breast cancer

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S142
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.202

SURVIVAL PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH COLORECTAL PERITONEAL CARCINOMATOSIS TREATED WITH CYTOREDUCTIVE SURGERY AND INTRAOPERATIVE HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY - A SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE -

- Poster Presentation -

Nikolic Srdjan[1,2], Zegarac Milan[1,2], Igor Djurisic[1], Kocic Milan[1]

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

Purpose: The aim of this research was to examine overall (OS) and disease free survival (DFS) in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis (CRC-PC), treated with cytoreductive surgery (CRS) and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), as well as to analyze factors of prognostic significance.

Methods: We included 61 patients with pathological/CT confirmation of CRC-PC, treated with CRS + HIPEC from 2005 to 2012. Peritoneal Cancer Index (PCI) score was used for quantitative assessment of the CRC-PC extent. We performed CRS following Sugarbaker's principles in all patients with PCI 20 and only 3/61 (4.92%) patients with PCI > 20. HIPEC (41 C Oxaliplatin in 2000 mL isotonic solution) was performed using RanD Performer HT perfusion system during 30e60 minutes. Cox proportional hazard regression was used to determine significant factors for OS and DFS.

Results: Follow-up period was 1e83 months. Median OS was 51 (>22) months. Median DFS for patients without residual disease (57/61, 93.44%) was 23 (>16) months. One-, two- and six-years OS (DFS) were 78.6% (68.3%), 58.7% (46.7%) and 50.5% (38.1%), respectively. By the end of the research, 55.74% of patients are still alive. Cox multivariate analysis indicated PCI-score as parameter of prognostic significance for patients treated with CRS + HIPEC. Patients with PCI < 13 (vs. PCI ≥ 13) have longer OS and DFS, also confirmed for PCI-subcategories (PCI < 7 vs. 7 ≤ PCI < 13 vs. PCI ≥ 13). All patients with PCI < 7 are still alive.

Conclusion: Our research indicates that CRS + HIPEC significantly improves the survival of CRC-PC patients. This treatment modality should be considered as the most suitable in well-selected patients with this disease.

Key words: colorectal carcinoma, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

ESSO 36, September 14-16 2016, Krakow, Poland
EJSO 2016; 42 (9): S187
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.348

BREAST RECONSTRUCTION IN NATIONAL CANCER CENTER OF SERBIA IN 2015

- Single institution experience -

- Poster Presentation -

Martinovic Aleksandar[1], Radmanovic Branka[1], Kocic Milan[1], Zegarac Milan[1,2], Nikolic Srdjan[1,2],

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

1. Breast carcinoma is most common cancer in female population. Post-mastectomy trauma is psychological, as well as somatic. Breast is a symbol of femininity and consecutively loss of it represents huge blow to woman stature. Knowing this, breast reconstruction becomes operation with both oncologic and aesthetic effect. Because of this, breast reconstruction is regular surgical procedure at our clinic. Reconstruction of breast is type of operation performed by surgical oncologist and plastic surgeon.

2. During year 2015, we performed 59 breast reconstructions at our clinic. Primary reconstructions were performed with 51 pts. Secondary reconstructions were performed with 8 pts. All patients were drained minimum seven days with one or two drains and wore suspensor bras for at least two week in continuity. Drains were removed when drainage reached low peak of 20e30 ccm per day. Rehabilitation starts at second postoperative day. Average hospital stay was three postoperative days.

3. Primary subcutaneous mastectomy, SLNB or axillary dissection, frozen section for retromamilary cone and implantation of endoprosthesis subpectoraly were performed in 42 pts. One-time simetralisation of contralateral breast with subglandular implantation was performed in 4 pts. Retromamilary cone was positive in 4 pts, thus excision of areola and mamila were done. One patient had bilateral one-time primary subpectoral reconstruction of breasts. Secondary subpectoral reconstruction was performed with 8 pts: 4 pts. due to prosthesis rupture (US and NMR verified), 2 pts. due to skin necrosis after radiotherapy and infection, 2 pts. had expander prosthesis implantation subpectoral reconstruction 6 months later.

4. Oncoplastic surgery is constantly improving in Serbia. Team of multidisciplinary specialists involve surgeon, medical oncologist, radiologist, pathologist, as well as anesthesiologist, psychologist and physiotherapist. Survival is nearly identical to literature data, as well as provided quality of life. Effect on psycho social life of patients is very satisfying.

Key words: breast carcinoma, breast reconstruction

ZBORNIK SAŽETAKA - SESTRE / *ABSTRACT BOOK - NURSES*

SADRŽAJ:

RETROSPEKTIVA I PRAVCI RAZVOJA ONKOLOŠKE ZDRAVSTVENE NEGE 161
ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA TUMORIMA GLAVE I VRATA 162
POSTER PREZENTACIJE 167
ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA MELANOMOM 171
ISKUSTVA U KLINIČKOJ PRAKSI MEDICINSKIH SESTARA – TEHNIČARA U ONKOLOGIJI. 175

S1 RETROSPEKTIVA ONKOLOŠKE ZDRAVSTVENE NEGE

Dragan Kodžo
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije,Beograd

Zdravstvena nega onkoloških pacijenata je imala svoj razvojni put kao i ostale delatnosti. Od osnivanja prvih radioterapijskih odeljenja, još pre II Svetskog rata, negovanje pacijenata je bilo pod okriljem bolničara. U to vreme nisu postojale institucije za školovanje medicinskih sestara tehničara. Posle II Svetskog rata oformljene su prve škole za obrazovanje medicinskih sestara po uzoru na škole u Engleskoj i Americi. Zdravstvena nega se izvodila po tradicionalnom metodu negovanja pacijenata, da bi se kasnije oformila Srednja medicinska škola i Viša medicinska škola. Veliki napredak sestrinstva u onkologiji, u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije je počeo 90-tih godina 20-og veka kada se uvode novi standardi u oblasti zdravstvene nege. Uveden je Proces zdravstvene nege kao savremeni metod i pristup koji je okrenut ka pacijentu, porodici i zajednici kao i Protokol za zdravstvenu negu u onkologiji u cilju obezbeđivanja kvaliteta u pružanju zdravstvene nege obolelima od malignih bolesti.

Medicinske sestre –tehničari IORS-a su osnivači i oslonac Sekcije sestra u onkologiji u cilju razvoja i unapređenja onkološke zdravstvene nege kao i obrazovanja i kontinuirane edukacije sestara u onkologiji. Već trideset godina za redom medicinske sestre tehničari onkoloških institucija Republike Srbije u skladu sa principima multidisciplinarnog pristupa i timskog rada u onkologiji, zajedno sa lekarima aktivno učestvuju u radu Kancerološke nedelje koja predstavlja najveći skup onkologa i sestara u onkologiji u Srbiji.

Ključne reči : Zdravstvena nega, onkologija , edukacija

S2 PRAVCI RAZVOJA ONKOLOŠKE ZDRAVSTVENE NEGE U BUDUĆNOSTI

Dušanka Tadić
Visoka zdravstvena škola strukovnih studija u Beogradu

Tokom poslednjih 10 godina onkološka zdravstvena nega se menja i razvija. Razvoj podrazumeva reforme zdravstvenih sistema, promene u načinu lečenja pacijenata kao i razvoj zdravstvene nege usmerene ka bolesniku. Zdravstvena nega postaje mnogo kompleksnija, sa stalnim promenama i porastom kompleksnosti tretmana, što zahteva viši nivo kliničkih veština, kompetencija i kritičkog mišljenja među sestrama koje rade u oblasti onkologije. Sestrinstvo kao disciplina u budućnosti treba da bude bazirano na naučnim dokazima a ključni elementi za postizanje tog cilja jesu posedovanje relevantnog znanja, informisanost, praćenje istraživanja, sposobnost istupanja u stručnoj i laičkoj javnosti, vlastiti istraživački rad i uključivanje u međunarodna istraživanja. Od medicinskih sestara u oblasti onkologije se očekuje preuzimanje odgovornosti za nove uloge u zdravstvenom tretmanu a put do toga je preko državnih istitucija, profesionalnih udruženja, menadžmenata zdravstvenih ustanova i prosvetnih institucija. Prema CARE strategiji EONS-a (Evropskog udruženja onkoloških sestara) postoje četiri glavna pravca razvoja onkološkog sestrinstva: komunikacija, zastupanje, istraživanje i edukacija. Svi oni su veoma važni jer jedino dobro obrazovana, dobro informisana i visokokompetentna onkološka sestra može dati značajan doprinos razvoju onkološkog sestrinstva u budućnosti.

Ključne reči: onkološka zdravstvena nega, razvoj, budući pravci

S2 FUTURE DEVELOPMENT DIRECTIONS IN ONCOLOGY NURSING

Dusanka Tadic
Higher Health School of Professional Studies in Belgrade

Over the last 10 years oncology health care has been changing and developing. Developments include reforms of health care systems, changes in patients treatment modalities and the development of patient oriented care. Care is becoming more comlex with the ever changing and increasing complexity of cancer treatment delivery, which is demanding wider clinical skills, competencies and critical thinking among nurses working in the field of oncology. In the future, nursing should be based on scientific evidence and the key elements of achieving this goal include having relevant knowledge, being informed, following the latest research evidence, the ability to appear in front of nursing professionals and the lay public, own research work and inclusion in international researches. Oncology nurses are expected to assume responsibility for new roles in health care provision and the guidelines for doing so must be laid out by the state institutions, professional associations, management of health care institutions and educational institutions. According to the EONS (European Oncology Nursing Society) CARE strategy there are four main directions for oncology nursing development: communication, advocacy, research and education. All of them are very important because only well educated, well informed and highly competent oncology nurses can give significant contribution to future development of oncology nursing.

Key words: oncology health care, development, future directions

ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA TUMORIMA GLAVE I VRATA

S3 MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U LEČENJU I ZDRAVSTVENOJ NEZI OBOLELIH OD KARCINOMA GLAVE I VRATA

Mirjana Gavrilović
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

I pored razlika u anatomskoj građi, većina organa regije glave i vrata međusobno je povezana u obavljanju funkcija govora,disanja i gutanja.S obzirom na brojnost organa ove regije tumori glave i vrata se dele na tumore usne šupljine, tumore orofarinksa, tumore epifarinksa, tumore hipofarinksa, tumore larinksa, tumore nosa i paranazalnih šupljina i tumore pljuvačnih žlezda. Oko 95% kacinoma glave i vrata uzrokovano je preteranom konzumacijom duvana i/ili alkohola kao i infekcijom humanim papiloma virusima. Takođe, Epstein-Barr virus odgovoran je za nastanak nediferentovanog karcinoma nazofarinksa. U poslednje dve decenije postignut je znatan napredak u multidisciplinarnom lečenju karcinoma glave i vrata. Usavršavanje hirurških tehnika i uvođenje novih radioterapijskih tehnika, kao i savremeni pristupi u nezi i saniranju pratecih komplikacija, bitno su poboljšali prognozu ovih bolesnika. Značaj težine oboljenja, karcinoma glave i vrata je veliki budući da mogu zahvatiti i oštetiti važne anatomske i funkcionalne strukture vezane za fizički izgled osobe, sposobnost govora i komunikacije kao i socijalne integracije što u spoljnom smislu definiše ljudsku jedinku. Mere prevencije od suštinskog su značaja, a sam proces lečenja, zdravstvena nega, saniranje neželjenih efekata i rehabilitacije dugotrajan je i komplikovan, uz neophodnu saradnju multidisciplinarnog tima stručnjaka, gde su medicinske sestre- tehničari i radiološki tehničari ravnopravni članovi tima.

Ključne reči: Zdravstvena nega, tumori glave i vrata

S3 A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO TREATMENT AND HEALTH CARE PATIENTS OF HEAD AND NECK CANCERS

Mirjana Gavrilovic
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Regardless anatomical differences, most of head and neck organs are united in speach,breathing and swallowing functions.Considering large number of organs in this region,head and neck tumors are divided in oral cavity tumors, oropharyngeal tumors,epipharyngeal tumors, hypopharyngeal tumors, laryngeal tumors,nose and paranasal cavities tumors and tumors of slivary glands. About 95% head and neck cancers are caused by tobaco and/or alcohol abuse, and HPV infection, also. Epstein-Bar virus is responsable for undifferented nasopharyngeal cancer occurrance. Significant progress in multidisciplinary treatment of head and neck tumors was achieved during past two decades. Prognosis of these patients was notably upgraded by improving surgical techniques,and introducing new radiotherapeutical techniques as well as up-to-dte approach in acompanying complications care. Significanace of desease heavines is great,considering that importaint anatomic and functional structures conected with body image,speach and communicating ability as wel as social integration,may be affected and damaged.Healing process by itself,healthcare, side effects sanation and rehabilitation is long and complicated, demending multidisciplinary experts team, with nurses and radiology technicians as equal members.

Key words: health care, head and neck tumor

S4 EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA GLAVE I VRATA

Svetlana Ristić, Ana Jovićević, Vera Mandić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: U ovu grupu svrstavaju se maligni tumori usne, usne šupljine, nosnih šupljina, sinusa, pljuvačnih žlezda, ždrela i larinksa. Čine oko 5% svih malignih tumora sa oko 690,000 novoobolelih i oko 380,000 umrlih osoba godišnje u svetu.

U Severnoj Americi i Evropi najčešći su tumori usne šupljine, orofarinksa i larinksa. Nazofaringealni karcinom se češće javlja u pojedinim zemljama jugoistočne Azije. Najviša incidenca beleži se u Maleziji i Indoneziji u kojima spada medju vodeće tumore i predstavlja najčešći tumor kod muškaraca mladjih od 50 godina.

Cilj rada je da se prikažu epidemiološke karakteristike karcinoma glave i vrata i njihov značaj u Srbiji.

Materijal i metode: Analiza epidemiološke situacije karcinoma glave i vrata na osnovu podataka o incidenci i smrtnosti od ovih bolesti u Srbiji.

Rezultati: U Srbiji, u 2012. bilo je 1667 novoregistrovaih slučajeva tumora glave i vrata, 1325 kod muškaraca i 342 kod žena. Najčešći su bili tumori larinksa (682), usne i usne šupljine (391), hipofarinksa (109), orofarinksa (91) i nazofarinksa (76). I pored mogućnosti savremenih dijagnostičkih metoda, karcinom glave i vrata se u oko 65 do 75% slučajeva dijagnostikuju u III i IV stadijumu.

Diskusija: Prekomerna konzumacija alkohola i upotreba duvana, uključujući i pušenje lula i žvakanje duvana, najznačajniji su faktori rizika za tumore glave i vrata, naročito usne šupljine, orofarinksa, hipofarinksa i larinksa. Procenjuje se da su odgovorni za najmanje 75% slučajeva tumora glave vrata. Infekcija humanim papiloma virusom (HPV), naročito tipom 16, predstavlja faktor rizika za neke tumore glave i vrata, naročito orofaringealni karcinom tonzile ili baze jezika. Infekcija Epstein-Barr virusom predstavlja najznačajniji uzročni faktor za nazofaringealni karcinom kao i za tumore pljuvačne žlezde. Profesionalna izloženost kancerogenim agensima (tekstilna, čelična i metalna industrija, izloženost azbestu, polivinil hloridu) povećava mogućnost pojave nekih od ovih tumora.

Zaključak: Potrebno je medju stanovništvom stvoriti svest o značaju i mogućnostima prevencije malignih bolesti. Programi za prevenciju malignih bolesti (programi protiv pušenja, skrining programi), organizovani na nacionalnom ili regionalnom nivou, mogli bi da zaustave porast u oboljevanju i umiranju od malignih bolesti koji danas beležimo u našoj zemlji.

Ključne reči: karcinom glave i vrata, epidemiologija

S5 ASPEKTI NEGE LARINGEKTOLOŠKIH PACIJENATA

Tanja Erdeljanović
KCS, Klinika za ORL i MFH

Tokom dugogodišnjeg rada na Klinici stekla sam znanja vezana za primenu zdravstvene nege kod laringektomisanih pacijenata.Ono što mi nikako nije išlo na ruku je tabu koji vlada da su to pacijenti koje ne treba dirati tj.previjati (mislim na primarnu zdravstvenu zaštitu) već upućivati odmah u ustanovu tercijerne zdravstvene zaštite.

Kompleksnost takvih pacijenata se ogleda u vrsti operacije koja je učinjena i sami principi i standardi zdravstvene nege zavise isključivo od toga.Medicinska nauka je napredovala u tolikoj meri da se životni vek pacijenata obolelih od karcinoma larinksa znatno produžio.Pored dobre operativne tehnike koju obavljaju lekari otorinolaringolozi veliki doprinos je i medicinskih sestara koji neguju ovakve pacijente. Njihova uloga se ogleda u : preoperativnoj pripremi pacijenta i porodice; hirurška priprema pacijenta; primena standarda nege u postoperativnom periodu; primena standarda nege u rehabilitaciji pacijenta i porodice. Standardi sestrinske nege u postoperativnom toku zavise ponekad isključivo od stepena opremljenosti intenzivne nege i obuhvata: stalno prisustvo med.sestre, stalna kontrola i monitoring vitalnih parametara,ekg,bilansa tečnosti, stalna podrška očuvanju i zaštiti disajnih puteva, tretman šoka, lečenje infekcije, lečenje metaboličkih ,temperaturnih i drugih poremećaja koji mogu ugroziti pacijenta.

Usko specijalizovani zadaci sestara u otorinolaringologiji: priprema materijala, sredstava i pacijenata za pregled (specifično posebno za uho,nos i grlo); zdravstveno vaspitni rad sa pacijentom i članovima porodice; previjanje pacijenta posle hirurških zahvata na uhu, nosu, grlu; trijaža, asistiranje pri hitnim stanjima u otorinolaringologiji (epistaksa, strana tela donjih disajnih puteva, jednjaka, flegmone vrata i mandibularne regije,zbrinjavanje krvavljenja...)

Medicinske sestre tehničari imaju veoma odgovoran zadatak na odeljenjima za otorinolaringologiju jer moraju posedovati ne samo elementarna,bazična znanja vezana za oblas uha,nosa i grla već i usko specifične aktivnosti koje ovi pacijenti imaju.Paleta njihove edukacije se mora i proširiti na zdravstveno-vaspitni rad i sa pacijentima i porodicom jer većina pacijenata ima određeni režim negovanja koji mora sprovoditi u kućnim uslovima.

Vrlo često pacijenti su prepušteni sami sebi i zbog stigmatizacije od okoline pa čak i od sopstvene porodice bivaju prepušteni sami sebi.U ovim slučajevima medicinska sestra ima veliku ulogu u pripremi pacijenta za otpust kući i u edukaciji pacijenta za samoprevijanje.

Nesporno je koliko je to velika uloga koju medicinske sestre na Klinici obavljaju,i vrlo često zbog needukovanosti kadra u primarnoj zaštiti ti isti pacijenti do kraja svog života dolaze u našu ustanovu .

S6 SPECIFIČNOSTI ZDRAVSTVENE NEGE KOD PRIMENE HEMIOTERAPIJE OBOLELIH OD KARCINOMA GLAVE I VRATA

Nina Mrdja
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Karcinomi glave i vrata su maligni tumori različite histogeneze i kliničkog toka lokalizovane u gornjem aerodigestivnom traktu. Hemioterapija (neoadjuvantna, adjuvantna-hemioradioterapija, sistemska), kao jedan od modaliteta lečenja malignih tumora glave i vrata može se primenjivati samostalno ili u kombinaciji sa radioterapijom ili biološkom terapijom. Aktivnosti medicinske sestre-tehničara koje se sprovode u zdravstvenoj nezi obolelih od karcinoma glave i vrata nikako ne smeju da budu rutinski posao već unapred osmišljene, studiozno isplanirane intervencije, prilagođene zdravstvenom stanju, ličnosti pacijenta kao i specifičnostima samog leka.

Cilj rada: Ukazati na specifičnost sestrinskih aktivnosti koje se sprovode u zdravstvenoj nezi obolelih od karcinoma glave i vrata kao i sagledati pojavu najčešćih neželjenih efekta hemioterapije kod obolelih od karcinoma glave i vrata.

Hemioterapija kod karcinoma glave i vrata podrazumeva primenu citotoksičnih lekova koji pripadaju klasi antimetabolita, platonskih analoga i taksana, a počinju se uvoditi u kliničku praksu početkom 80-tih godina prošlog veka. Dugogodišnji standard u lečenju obolelih od karcinoma glave i vrata predstavlja primena hemioterapijskog protokola sa dva citotoksična agensa (5Fluorouracil i Sinplatin), u trajanju od četiri dana, sa slobodnim vremenskim intervalom od 28 dana između dva ciklusa. Nakon primene tri hemioterapijska ciklusa sprovodi se evaluacija stanja bolesti pacijenta, kao i prikaz Orl konzilijumu u cilju donošenja odluke o daljem lečenju (operativno lečenje, zračni tretman). Početkom prošle decenije prvi put se u terapiju uvodi monoklonsko antitelo, inhibitor receptora sa epiderman faktor rasta (EGFR) kao vid biološke terapije. Budući da oko 90% tumorskih ćelija karcinoma glave i vrata poseduje receptor za faktor rasta, najlogičniji terapijski pristup je blokada ovog signalnog puta monoklonskim antitelom uz kombinovanje sa drugim agensima i modalitetima lečenja.

Aktivnosti medicinske sestre-tehničara u zdravstvenoj nezi obolelih od karcinoma glave i vrata ogledaju se u: pripremi i aplikaciji citotoksičnih agenasa, prevenciji i praćenju potencijalnih neželjenih efekata hemioterapije, sanaciji istih uz obavezno poštovanje profesionalno usvojenih standarda kao i edukaciji pacijenata i članova porodice.

Ključne reči: Karcinom glave i vrata, hemioterapija, zdravstvena nega

S7 REŠAVANJE SPECIFIČNIH SITUACIJA U POZICIONIRANJU I IMOBILIZACIJI PACIJENATA ZA RADIOTERAPIJSKI TRETMAN REGIJE GLAVE I VRATA

Davor Prodanović
Institut za Onkologiju i Radiologiju Srbije

Primenjivana kao jedini način lečenja ili u kombinaciji sa hirurgijom i/ili hemioterapijom, radioterapija ima kurativne efekte u lečenju tumora glave i vrata. Većina tumora glave i vrata u početnom stadijumu može podjednako uspešno da se leči primenom hirurgijje ili radioterapije, dok se u lečenju lokoregionalno uznapredovale bolesti radioterapija obično primenjuje u kombinaciji sa hirurgijom i hemioterapijom. Aplikovanjem doze zračenja od 60 do 70 Gy na primarni tumor ili tumorsko ležište.Transkutana radioterapija tumora glave i vrata danas se najčešće sprovodi na linearnim akceleratorima, primenom fotonskog zračenja energije 4 do 6 MV.U slučaju potrebe aplikovanja boost doze na pojedine grupe limfnih čvorova ili druge strukture lokalizovane u površnim delovima vrata, zračenje fotonima može da se kombinuje sa elektronima odgovarajuće energije.

Savremena konformalna radioterapija podrazumeva 3D planiranje, koje omogućava bolju distribuciju doze i omgućavaju primenu optimalne doze na precizno definisan tumorski volumen uz maksimalnu zaštitu okolnih zdravih struktura koji se nalaze u okolini (organi od rizika).

Cilj: Prikazati aktivnosti radioterapijskog tehničara u pozicioniranju, imobilizaciji i spovođenju radioterapijskog tretmana tumora glave i vrata.

Optimilan terapijski položaj i preciznost repozicioniranja pacijenta tokom frakcionisanog zračenja imaju veliku važnost za uspeh primene radioterapije. Pacijenti se standardnou supinacionom položaju, sa rukama položenim uz telo, dok je glava položena tako da se čelo i brada nalaze u horizontalnoj liniji.U cilju reproducibilnosti položaja pacijenta u odnosu na geometriju zračnog snopa, koriste se odgovarajući imobilizacioni sistemi za galvu, vrat i rame, koji se sastoje od osnovne ploče, anatomski oblikovanog podmetača za glavu i termoplastične maske, koja se modelira prema anatomskim konturama pacijenata.

Radioterpijski tehničar zajedno sa radioterapeutima, fizičarima i medicinskim sestrama aktivno učestvuje u sprovodjenju svih procedura (pozicioniranje,imobilizacija, markacija, imidžiing,planiranje QA kao i samo sprovodjenje radioterapije).

Ključne reči: karcinomi glave i vrata, radioterapija, pozicioniranje

S8 PSIHOSOCIJALNI ASPEKTI ZDRAVSTVENO-VASPITNOG RADA SA LARINGEKTOMISANIM PACIJENTIMA

Gordana Kovačević

KCS, Klinika za ORL i MFH

Psihosocijalni aspekt zdravstveno-vaspitnog rada, u prevenciji bolesti grla i poremećaja glasa, podrzumeva - emocionalno stanje pojedinca u socijalnom i kulturnom pogledu. Bitna je funkcionalna sposobnost osobe, koja obuhvata ne samo funkionisanje organa i sistema, već i sposobnost čoveka za obavljanje aktivnosti svakodnevnog života, skup raznih biološkoh i socijalnih sposobnosti koje moraju biti objedinjene da bi pojedinac mogao da obavlja aktivnosti koje su neophodne da bi se obezbedilo blagostanje za zdravlje.

Da bi program zdravstveno-vaspitnog rada imao smisla i mogao da se evaluira moraju se sagledati: aktivnosti svakodnevnog života pojedinca, mentalno zdravlje pojedinca, fizičko zdravlje pojedinca, materijalno stanje i prirodno okruženje u kom pojedinac ili porodica živi i radi

Program edukacije mora da zadovoljava opšti i specifične ciljeve. Opšti cilj podrazumeva očuvanje zdravlja celog organizma pojedinca u svim aspektima (psihičko, fizičko, organsko, funkcionalno), a specifični ciljevi se odnose na očuvanje zdravog grla, sa svim njegovim funkcijama (disanje, gutanje, govor). Narušavanje zdravlja u bilo kom segmentu, dovodi do bolesti, a bolest do izostajanje iz škole (đaci i studenti), sa radnog mesta (radno aktivni), iz kulturnog i društvenog života. Ukoliko se ne preduzmu pravovremene preventivne mere, javlja se bolest koja može da pređe iz akutnog u hronično stanje, iz benignog u maligno, a to može da proizvede dugo bolovanje i invalidnost.

POSTER PREZENTACIJE

S9 ULTRAZVUČNI PREGLED DOJKI I BI RADS KLASIFIKACIJA

Danijela Erić, Ljilja Dedić*, Milena Culić*, Jasmina Boban***

** strukovni radiološki tehničar , ** lekar na spec. iz radiologije ,*
Cenatar za imidžing dijagnostiku, IO Vojvodine, Sremska Kamenica

Uvod: Ultrazvučni pregled predstavlja neinvazivnu dijagnostičku metodu sa širokom primenom u kliničkoj medicinskoj praksi, koja je dostupna u skoro svakoj zdravstvenoj ustanovi. Modernizacija aparata i visoko-frekventne ultrazvučne sonde omogućile su značajan napredak u dijagnostici oboljenja dojki.

Cilj: Cilj ovog rada je kratak prikaz ultrazvučnog pregleda, pregled nedostataka i prednosti u rutinskoj primeni pri skrining pregledu, interventnim procedurama (biopsije i punkcije), planiranju terapije i posterapijskom praćenju pacijenta, te upoznavanje sa tipovima građe dojki, indikacijama za ultrazvučni pregled, i karakterizacijom lezija dojki po usvojenom sisitemu klasifikacije (BI RADS).

Metode: Deskriptivna metoda.Vid prezentacije: usmeno izlaganje uz korišćenje „Microsoft office power point".

Zaključak: Ultrazvučni pregled dojki zauzima važno mesto kako u otkrivanju tumora dojki tako i u praćenju efekta terapije.Ova metoda ima za cilj da bliže odredi prirodu patoloških promena uočenih mamografskim snimanjem ili kliničkim pregledom dojki. Ultrazvučni pregled je od krucijalne važnosti prilikom vođenja igle prilikom „core" biopsija, u obeležavanju nepalpabilnih tumora pre operacije, kao i u karaterizaciji ranih posterapijskih sekvela (hematoma, seroma, apscesa...) i njihovoj evakuacionoj punkciji. U svakodnevnoj kliničkoj praksi ultrazvukom može da zameni veći broj skupih i teških pregleda, a interventnim metodama često ubrzava i skraćuje dijagnostički postupak što dovodi do bržeg lečenja pacijentkinje i boljih rezultata. Postoje izvesna ograničenja ove metode u skriningu tumora dojki pre svega zbog subjektivnosti pregleda, ali u kombinaciji sa kliničkim pregledom, mamografijom i magnentno-rezonantnom mamografijom poboljšava detekciju malignih tumora dojke.

Ključne reči: dijagnostika ultrazvukom, dojke, BI RADS klasifikacija

S9 ULTRASONOGRAPHIC EXAMINATION OF THE BREAST AND BI RADS CLASSIFICATION OF BREAST LESIONS

Danijela Eric, Ljilja Dedic*, Milena Culic*, Jasmina Boban ***

** radiographer , **radiology resident*
Diagnostic Imaging Centre, Vojvodina Institute of Oncology, Sremska Kamenica

Introduction: Ultrasonographic (US) examination represents non-invasive diagnostic method with wide use in clinical medical praxis, available in almost every ambulatory. Modernization of the US units and arrays with high frequencies enabled significant progress in diagnostics of breast lesions.

Purpose: The aim of this study is to present US examination, advantages and limitations of the method in routine use and in screening, interventional procedures (biopsies and punctions), planning of therapy and follow-up, as well as listing types of breast parenchyma, indications for US exam and lesion characterization according to Breast Imaging Reporting And Data System (BI RADS).

Methods: Descriptive method. Type of presentation: oral presentation using „Microsoft office PowerPoint".

Conclusion: US exam of the breast has an important role in detection and follow up of breast cancer. The aim of this method is to determine the nature of pathological changes in breast, seen on mammogra-

phy or clinical examination. US exam is crucial for US-guided methods, such as core biopsy, preoperative localization of non-palpable tumors, as well as in characterization of early posttherapeutic complications (heamatoma, seroma, abscess) and their punction. In routine clinical practice, US can replace some of the expensive and complicated exams, and often shortens diagnostic algorythm, which leads to timely initialization of therapy and better overall results. There are some limitations of the method in breast screening, primarily due to operator-dependent problems, but combined with clinical exam, mammography and magnetic-resonance, it increases the detection of malignant breast lesions.

Key words: breast ultrasound , BI RADS system

S10 ULTRAZVUČNO VOĐENE BIOPSIJE U DIJAGNOSTICI OBOLJENJA DOJKE

Elena Kovačević, Katica Bernšić*, Jasmina Boban **, Nataša Prvulović Bunović****
** strukovni radiološki tehničar , **lekar na specijalizaciji iz radiologije, ***radiolog*
Centra za imidžing dijagnostiku, Institutza onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

Uvod: Promene u dojci se najčešće otkrivaju na fizičkom pregledu, mamografiji ili drugim pregledima, ali nije uvek jednostavno odrediti njihovu prirodu. Ultrazvučno vođene biopsije se izvode radi uzimanja malih uzoraka tkiva uočenih promena u dojci i kasnijeg dobijanja patohistološke dijagnoze oboljenja dojke.

Cilj: Cilj ovog rada je da kratko prikaže indikacije za ultrazvučno vođene biopsije dojke, kao i pojedinačne metode ove interventne procedure.

Metod: Ultrazvučno vođene biopsije dojke se izvode kada se na ultrazvučnom pregledu uoči suspektna solidna promena, narušena arhitektonika parenhima dojke ili zona abnormalnog tkiva dojke. Postoji dve vrste biopsija dojke pod vođstvom ultrazvuka: apsiracija tankom iglom (fine needle aspiration- FNA) i iglena biopsija (core biopsy- CB). FNA koristi veoma tanku iglu za aspiraciju male količine ćelija ili tešnosti iz suspektne zone. CB koristi deblju šuplju iglu radi uzimanja malih uzoraka tkiva, koji se kasnije mogu patohistološki i imunohistohemijski pregledati. Obe procedure se izvode u lokalnoj anesteziji, u poziciji pronacije, kratkotrajne su i praktično bezbolne.

Zaključak: Ultrazvučno vođene biopsije dojke su manje invazivne od otvorene hirurške biopsije, kratkotrajne su, ne koriste jonizujuće zračenje i ne ostavljaju ožiljak. Patohistološki nalaz koji se dobije određuje prirodu lezije i omogućava dalje planiranje eventualnih terapijskih ili dijagnostičkih postupaka. Konačno, metoda je relativno jeftina a vreme oporavka pacijentkinje je kratko. Nedostaci / rizici metode su formiranje hematoma na mestu biopsije i rizik od nastanka infekcije, što se dešava veoma retko.

Ključne reči: promene u dojkama,ultrazvučno vođene biopsije dojki

S10 ULTRASONOGRAPHICALLY-GUIDED BIOPSIES IN DIAGNOSTICS OF BREAST DISEASE

Elena Kovacevic, Katica Bernsic*, Jasmina Boban **, Natasa Prvulovic Bunovic****
** radiographer , **radiology resident, ***radiologist*
Diagnostic Imaging Centre, Vojvodina Institute of Oncology, Sremska Kamenica

Introduction: Breast lesions are most often revealed on physical examination, mammography or other check-up exams, but it is not always simple to determine the nature of those lesions. Ultrasonographically (US)- guided biopsies are undertaken in order to obtain small volumes of tissue from the breast lesions and examine them histologically.

Purpose: The aim of this study is to list the indications for US-guided breast biopsies, as well as to present the different methods of this interventional procedure.

Methods: US-guided breast biopsies are performed after sonographic finding of suspicious solid lesion, distortion of breast tissue or area of abnormal tissue. There are two methods of US-guided biopsies: fine needle aspiration (FNA) and core biopsy (CB). FNA uses very thin needle for aspiration of small amount of cells or fluid from suspicious area. CB uses thicker needle for obtaining small samples of tissue, that can be histologically and immunohistochemically examined. Both procedures are performed in local anesthesia, in pronation, they are short and practically painless.

Conclusion: US-guided breast biopsies are less invasive than open surgical biopsies, they are short, do not use ionizing radiation and do not leave scars. Histological finding determines the nature of the lesion and enables further desicion on therapy or additional diagnostic procedures. Finally, this method is relatively cheap. Limitations / risks of the method are forming of haematoma on the biopsy place and risk from infection, but both occur rarely.

Key words: breast lession, breast biopsies under ultrasound

S11 ISKUSTVA U KLINIČKOJ PRAKSI MEDICINSKIH SESARA-TEHNIČARA U KOLOREKTALNOJ ONKOLOGIJI

Marija Mitić
Klinika za opštu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija

Procenjuje se da godišnje u svetu od kolorektalnog karcinoma (KRK) oboli oko 1,2 miliona ljudi. Na globalnom nivou, KRK je treći vodeći maligni tumor u muškoj, a drugi u ženskoj populaciji. Oko 9,8 % svih obolelih od zloćudnih tumora tokom jedne godine čine osobe oba pola sa malignim tumorima kolona i rektuma.U razvijenim zemljama stopa icidencije za KRK je za oko tri puta veća u odnosu na nerazvijene zemlje. U Srbiji, KRK je drugi vodeći uzrok umiranja (iza raka pluća u muškoj), a treći (iza raka dojke i raka grlića materice) u ženskoj populaciji. Ukupno preživljavanje je i dalje nezadovoljavajuće. Svega oko 50% obolelih živi pet godina nakon hirurške intervencije. Medicinska sestra je deo tima za lečenje i zdravstvenu negu pacijenata sa KRK. Sestra prikuplja podatke o pacijentu i sprovodi zdravstvenu negu pre i posle operacije. Postoji više faktora koji uticu na plan i način sprovođenja zdravstvene nege: Starosno doba pacijenta; opste stanje pacijenta; Hipertenzija; Dijabetes; Dehidratacija; Strah; vrsta pripreme za operaciju; ishod i komplikacije posle operacije

Sestra obavlja planirane intervencije :

- Posmatra pacijenta (stanje svesti, pokretljivost, boju kože i vdljivih sluzokoža).
- Proverava vitalne funkcije (disanje, puls, temperaturu,arterijsku tenziju).
- Sprovodi licnu higijenu, meri diurezu i vodi računa o ostalim izlučevinama).
- Sprovodi preoperativnu pripremu.

- Sprovodi prevenciju dekubita.
- Hrani pacijenta (oralna, parenteralna i enteralna ishrana).
- Primenjuje ordiniranu terapiju .
- Organizuje dodatnu dijagostiku i uzorkuje krv i ostale izlučevine.
- Pruža podršku pacijentima u trenucima straha.
- Edukuje pacijente i njihove porodice .

Zdravstvena nega pacijenata sa kolorektalnim karcinomom: preoperativna priprema i postoperativna nega. Zdravstvena nega pacijenata sa kolostomom: edukacija, podrška, sprečavanje komplikacija. Sestrinske dijagnoze (ciljevi):

- Upoznavanje pacijenta sa kolostomom.
- Smanjivanje anksioznosti.
- Sprečavanje mogućnosti oštećenja peristomalnog dela kože.
- Normalna ishrana pacijenata.

Prevencija:

- Primarna (sprečavanja nastanka krk, zdrave navike).
- Sekundarna (skrining i rana dijagnostika).
- Tercijarna (očuvanje kvaliteta života i sprečavanje komplikacija).

Zbog visoke učestolasti oboljevanja, sporog rasta tumora, boljeg preživljavanja ranih stadijuma bolesti i relativne jednastavnosti dijagnostičkih testova, skrining karcinoma bi trebalo da bude rutinski za sve osobe starije od 50 godina.

Ključne reči: Kolon,stoma,nega

S11 CLINICAL EXPERIENCE OF NURSES IN COLORECTAL ONCOLOGY

Marija Mitic

Clinic for General Surgery, Military Medical Academy, Belgrade

It is estimated that annually in the world, colorectal cancer (CRC) is diagnosed in about 1,2 millions people. Globally, CRC is the third leading cancer in male, and second in female population. About 9.8% annually cancers disease are CRC both genders. Incidence rate in developed countries is three times higher than undeveloped countries. In Serbia, CRC is the second leading cause of death (after lung cancer in male), and third (after breast and cervix cancer) in female population. Overall survival is still unsatisfactory. Only 50% of patients survive five years afeter surgical intervention. Nurse is part of the team for treatment and care of CRC patients. Nurse collects patient data and carry out health care before and after surgery.

There are several factors that affect the plan and the žmanner of implementation of health care: The age of the patient; General condition of the patient; Hypertension; Diabetes; Dehydration; Fear; Type of preparation for surgery; Outcome and complications after ops.

The nurse performs planned interventions:

- Watching a patient (consciousness, mobility, skin color and visible mucous membranes).
- Check the vital functions (breathing, pulse, temperature, and arterial blood pressure).
- Carry out personal hygiene, custom diuresis and take care of other secretions).
- Implements preoperative preparation.
- Implements the prevention of decubitus.
- Feeds the patient (oral, parenteral and enteral nutrition).
- Applies the administered therapy.

- Organize additional diagnostics, and sampled the blood and other secretions.
- Provides support to patients in times of fear.
- Educates patients and their families.

Nursing care of patients with colorectal cancer: preoperative and postoperative care.

Nursing care of patients with a colostomy: education, support, prevention of complications.

Nursing diagnosis (goals):

- Introducing a patient with a colostomy.
- Reducing anxiety.
- Preventing the possibility of damage peristomalnog part of the skin.
- The normal diet of patients.

Prevention:

- Primary (preventing the formation of CRC, healthy habits).
- The secondary (screening and early diagnosis).
- Tertiary (preserving the quality of life and prevent complications).

Due to the high incidence disease, slow tumor growth, favorable survival early stage of the disease and the relative simply diagnostic tests, cancer screening should be routine for all persons older than 50 years.

Key words: Colon,colostomy,health care

ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA MELANOMOM

S12 EPIDEMIOLOGIJA MELANOMA

Vera Mandić, Ana Jovićević, Svetlana Ristić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Melanom je bolest bele populacije – učestalost ovog oboljenja je preko 10 puta veća kod belaca nego kod crnaca. Učestalost je približno jednaka kod žena i muškaraca. Kod muškaraca, melanom se najčešće javlja na trupu, glavi i vratu a kod žena na donjim ekstremitetima.

U SAD i Australiji učestalost melanoma je u korelaciji sa geografskom širinom. Najveći rizik beleži se kod belaca koji žive u blizini ekvatora - u SAD to su Los Angeles, Atlanta, New Mexico i Hawaii a u Australiji Queensland. U Evropi, stope su značajno veće na severu, u skandinavskim zemljama, nego na jugu. Smatra se da je ovakva geografska distribucija posledica različite pigmentacije kože i navika u rekreativnom izlaganju suncu, naročito u detinjstvu. U Srbiji, stopa obolevanja od melanoma procenjuje se 4 na 100,000 i približna je stopama koje se beleže u ostalim zemljama Južne Evrope.

Cilj rada je da prikaže značaj melanoma kao i ulogu medicinske sestre/tehničara u njegovoj prevenciji i ranom otkrivanju.

Materijal i metode: Analiza epidemiološke situacije melanoma na osnovu podataka o incidenci i smrtnosti u našoj zemlji.

Rezultati: Najviše stope obolevanja beleže se u Australiji i Novom Zelandu (kod muškaraca 40 novooboleli godišnje na 100,000 a kod žena 32 na 100,000), skandinavskim zemljama (Norveška, Švedska, Danska) i Sjedinjenim Američkim Državama.

U poslednjih nekoliko decenija, učestalost melanoma kod belaca neprekidno raste, sa godišnjim porastom od 3-10%.

Najniže stope obolevanja od melanoma u svetu beleže se u Istočnoj i Jugoistočnoj Aziji (ispod 0.5 novoobolelih na 100,000 osoba).

Svake godine u svetu registruje se oko 160.000 novih slučajeva melanoma a umre oko 48.000 osoba.

U Srbiji od melanoma svake godine oboli oko 550 a umre 200 osoba.

Zaključak: S obzirom na visoku učestalost i visoku smrtnost melanoma u Srbiji neophodno je aktivno uključivanje medicinskih sestra/ tehničara u edukaciju stanovništva i motivisanje stanovništva za učešće u redovnim pregledima koji predstavljaju prioritet u borbi protiv melanoma.

Ključne reči: melanom, prevencija, rano otkrivanje

S13 DETEKCIJA MUTACIJA U BRAF GENU KAO PREDIKTOR ODGOVORA NA CILJANU TERAPIJU KOD MELANOMA

Marijana Topalović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Melanom predstavlja genetski heterogeno oboljenje u kome su najčešće izmenjeni MAPK i PI3K/AKT signalni putevi koji se međusobno ukrštaju. BRAF je protoonkogen koji se nalazi u MAPK signalnom putu. Mutirani BRAF dovodi do stalnog prenosa signala, proliferacije i inhibicije apoptoze. U oko 50% melanoma je mutiran BRAF gen od čega u preko 90% se radi o V600E mutaciji. Prisustvo ove mutacije je uslov za primenu ciljane terapije vemurafenibom koji je potentni inhibitor mutiranog BRAF proteina. Izolacija DNK iz parafinskih kalupa ili pločica je početni korak u detekciji ove mutacije. Potom sledi amplifikacija *real-time PCR* metodom i detekcija. Postoje standardizovani kitovi za izolaciju DNK i detekciju BRAF mutacije. U Laboratoriji za molekularnu genetiku IORS-a se koristi *cobas DNA Sample Preparation* Kit za izolaciju i *cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test* za detekciju V600E mutacije. *Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test* poseduje visoku osetljivost. V600E BRAF mutacija se može detektovati ako je prisutna u više od 5% tumorskog tkiva.

Cilj: Upoznavanje sa značajem BRAF mutacije za ciljanu terapiju vemurafenibom kod pacijenata sa melenomom i metodama za detekciju ove mutacije.

Ključne reči: BRAF, vemurafenib, real-time PCR

S14 PREOPERATIVNE PROCEDURE I ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA OBOLELIH OD MELANOMA

Marija Gošović, Zorica Medojević, Evica Gujanica

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Iako je melanom jedan od najopasnijih karcinoma ljudske populacije,smatra se da je izlečiv ukoliko se rano dijagnostikuje i leči.Definitivna dijagnoza melanoma se postavlja histo-patološkim nalazom. Preoperativnim dijagnostičkim procedurama (analize krvi, Rtg pluća, Uz abdomena...) se stažira nivo bolesti kako bi se utvrdila eventualna proširenost melanoma na druge organe. Kontinuiranom zdravstvenom negom (uspostavljanjem komunikacije, kontrolom vitalnih funkcija, konsultativnim pregledima,primenom odgovarajuće terapije, adekvatnom ishranom i psihofizičkom pripremom za hirurški zahvat) se postiže bolji uvid u opšte stanje pacijenta, preveniraju se moguće komplikacije, skraćuje period hospitalizacije i smanjuju finansijski troškovi lečenja.

Cilj: Prikazati značaj dijagnostičkih procedura i aktivnosti medicinske sestre u preoperativnoj pripremi pacijenata obolelih od melanoma.

Zaključak: Primenom odgovarajućih dijagnostičkih procedura uz odgovarajući nivo zdravstvene nege u preoperativnoj pripremi, medicinska sestra osposobljava pacijenta sa melanomom da aktivno participira u svom lečenju.Samo dobro informisan i adekvatno pripremljen pacijent za predstojeću hiruršku intervenciju je siguran i zadovoljan pruženom uslugom.

Ključne reči: Zdravstvena nega, operativni zahvat, melanom

S15 INTRAOPERATIVNE TEHNIKE KOD OBOLELIH OD MELANOMA

Miroslava Mikić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Melanom kože je maligni tumor porekla melanocita. Uznapredovali melanom je „prvi ubica" u humanoj patoligiji. Najčešće lokalizacije su lice,slepoočnica i potkolenica,a prve metastaze daje najčešće u prvom drenažnom limfnom čvoru. Najčešći hirurški zahvat kod melanoma je ekscizija sa okolnom kožom i potkožom do fascije u lokalnoj ili opštoj anesteziji. Zatim za otkrivanje prvih metastaza metoda ubrizgavanja radiokoloida (tehnicijum 99) peritumorski,čime se obeležava sentinel čvor,tj. „čvor stražar",i kao inovativna hirurška metoda kod inoperabilnih melanoma-hiprtermijska izolovana perfuzija ekstremiteta,čime se melanom dovodi u stanje operabilnosti.

Cilj: Prikazati aktivnosti med.seste-instrumentara u hirurškim metodama lečenja melanoma.

Zaključak: Rano otkrivanje melanoma ključno je za uspešno lečenje,a najefikasnija metoda je uklanjanje hirurškim putem. Aktivnosti med.sestre-instrumentara u svim hirurškim tehnikama ogledaju se u pripremi operacione sale i pripremi i adekvatnom korišćenju hirurških instrumenata poštujući sve principe zdravstvene nege.

Ključne reči: hirurške tehnike, melanom,uloga instrumentarke

S16 POSTOPERATIVNA ZDRAVSTVENA NEGA KOD PACIJENATA SA MELANOMOM – PRIKAZ SLUČAJA

Slađana Sokolović
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Postoperativna zdravstvena nega kod pacijenata sa melanomom podrazumeva adekvatnu procenu stanja, utvrđivanje potreba za zdravstvenom negom, formulisanje sestrinskih dijagnoza i kolaborativnih problema, pravilno planiranje sestrinskih intervencija, realizaciju i evaluaciju.

Cilj: Kroz prikaz slučaja sagledati najčešće sestrinske dijagnoze i kolaborativne probleme, kao i sestrinske aktivnosti u postoperativnoj zdravstvenoj nezi kod pacijenata sa melanomom.

Pacijentkinja R. A. 77 godina primljena 04.08.2016. god. na Kliniku za onkološku hirurgiju po odluci Konzilijuma za dojku nakon tru cutom dokazane metastaze u desnoj aksili i završene neoadjuvantne hemioterapije i radioterapije. Nakon preoperativne pripreme u uslovima opšte anestezije 08.08.2016. god. učinjena salvage tumorektomija desne aksile. Preparat poslat na standardnu HP verifikaciju.

HP nakon salvage tumorektomije: Ulceratio infiltratio cutis et textus fibroadiposi subcutis cum melanomate preacipue necroticum. Melanoma metastaticum lymphonodi.

Pacijentkinja po završetku hirurškog lečenja 05.09.2016. god. prikazana Konzilijumu za dojku. Konzilijarno je odlučeno da se za osam nedelja od učinjene operacije uradi kontrolni CT toraxa i gornjeg abdomena i sa nalazima kontrola kod nadležnog hirurga.

Kod pacijentkinje su zabeležene sledeće sestrinske dijagnoze i kolaborativni problemi: hirurška rana, bol, mogućnost zapaljenja vene na mestu plasiranja I.V. kanile, deficit u samozbrinjavanju i hypertensio arterialis.

Medicinska sestra kao član multidisciplinarnog tima sprovođenjem sestrinskih aktivnosti u postoperativnoj nezi pacijenata sa melanomom, ima značajnu ulogu u bržem oporavku i rehabilitaciji pacijenata nakon hirurške intervencije, minimiziranju potencijalnih problema, kao i edukaciji pacijenata o značaju redovnih postoperativnih kontrola.

Ključne reči: dojka, melanom, zdravstvena nega

S17 PREVENCIJA LIMFEDEMA NAKON HIRURŠKOG LEČENJA MELANOMA

Dušanka Ćupić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Limfedem je česta komplikacija nakon hirurškog odstranjenja žljezda iz pazušne jame i/ili prepona, kao sastavnog dela hirurškog lečenja melanoma. Manifestuje se u obliku otoka ruke i/ili noge kao posledica nakupljanja limfne tečnosti u potkožnom masnom tkivu.Odlikuje se visokom koncentracijom tkivnih proteina, hroničnom upalom, zadebljanjem i ožiljavanjem potkožnog tkiva.Simptomi i znakovi limfedema su otok, osećaj punoće ili težine u ruci, smanjenje obima pokreta u zglobovima, zadebljala i suva koža, nelagodnost i bol.

Cilj rada: Ukazati na značaj medicinske rehabilitacije i primene mera predostrožnosti u prevenciji nastanka limfedema. Na IORS-u se sprovodi kontinuirana medicinska rehabilitacija kojoj je cilj smanjiti i ublažiti posledice hirurškog zahvata, očuvati pokretljivost ekstremiteta sa operisane strane , očuvati posturu i smanjiti bol, ali i obučiti pacijenta kako sprečiti nastanak limfedema, prepoznati ga ako nastane i kako ga lečiti i držati pod kontrolom.

Primena adekvatnih fizikalnih metoda i edukacija pacijenata o rizicima nastanka limfedema, merama prevencije i načinu lečenja pomažu pacijentima da postignu brz oporavak, povratak svakodnevnim aktivnostima i radnim obavezama što im obezbeđuje bolji kvalitet života.

Ključne reči: melanom, limfedem, postoperativne komplikacije

S18 ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA MELANOMOM - HEMIOTERAPIJSKI PRISTUP

Fildana Redžić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Melanom (melanoma malignum) je najzloćudniji tumor kože i sluzokože koji se razvija iz pigmentnih ćelija (melanocita). Uzrok ovog tumora nije u potpunosti jasan, ali se sigurno zna da veliku ulogu imaju UV zračenja.

U lečenju melanoma se kombinuju različiti modaliteti – hirurgija, zračenje, imuno i hemioterapija.

Najefikasnije je da se melanom hirurški ukloni. U slučaju postojanja metastaza kombinuju se hemioterapija i radioterapija.

Najčešći protokoli koji se primenjuju u lečenju melanoma su mono DTIC i VLB-BLM-CDDP.

Cilj: Sagledati najčešće sestrinske dijagnoze i kolaborativne probleme po procesu zdravstvene nege kod pacijenata na hemioterapijskom tretmanu; sagledati specifičnosti sestrinskih intervencija u prevenciji komplikacija i sanaciji istih.

Zaključak: Zdravstvena nega pacijenata na hemioterapijskom tretmanu zahteva multidisciplinaran pristup zdravstvenih radnika, koji moraju biti dobro edukovani, vešti i profesionalni u prepoznavanju neželjenih efekata HT , kako bi se isti blagovremeno sanirali i samim tim omogućili bolji kvalitet života kod pacijenata obolilih od melanoma.

Ključne reči: melanom, hemioterapija, zdravstvena nega

ISKUSTVA U KLINIČKOJ PRAKSI MEDICINSKIH SESTARA – TEHNIČARA U ONKOLOGIJI

S19 ULOGA MEDICINSKE SESTRE U HISTEROSKOPIJI KAO METODI ISPITIVANJA UNUTRAŠNJOSTI MATERICE

Bulatovic Tatjana, Bogavac Svetlana
DZ Nika Labovic Berane

Bettochi histeroskopija je minimalno invazivan metod kojom se u danima neposredno poslije menstracije uptrebom male kamere [promjer 3,8 mm] ulazi u šupljinu maternice I omogucava detaljan pregled unutrašnjosti maternice. U slucaju postavljene indikacije može se pretvoriti i u terapijsku [operacijsku] metodu. Kroz radni kanal se uvode instrumenti kao što su hvatalice, makazice i elektricna igla precnika 1,7 mm, s pomocu kojih se mogu ukloniti dobrocudni i zlocudnI tumori u kavumu materice. Iako postoje i druge metode za pregled unutrašnjosti maternice, histeroskopija se smatra najznačajnijom, jer omogucuje uocavanje svih nepravilnosti.

U odnosu na ultrazvuk, koji se danas smatra zlatnim dijagnostickim standardom, histeroskopija ima znatne prednosti.

Histeroskopija je izvodi u Centru za reproduktivno zdravlje u Beranama u ranoj proliferativnoj fazi ciklusa, bez anestezije sa fiziološkim rastvorom kao distenzionim medijumom i 4 mm *Bettocchi office* histeroskopom (*Tekno, Germany*). Radni kanal 4 mm I mehanički instrumenti (forceps, makaze) koriste se za biopsije endometrijuma, polipektomije, resekcije adhezija. Polipi, miomi i sumnjive lezije bioptirane su radi patohistološke evaluacije

Važno mjesto u timu u histeroskopiji ima medicinska sestra/instrumentarka. Rad ovde teče prema utvrdenom protokolu.

Cilj rada da se opiše uloga medicinske sestre/instrumentarke kao ravnopravnog clana zdravstvenog tima kako bi se povećao kvalitet rada tima koji sprovodi intervenciju.

Medicinska sestra/ instrumentarka mora znati sve faze intervencije te unaprijed rasporediti instrumente. Instrumente razmješta uviek istim redoslijedom kako bi se stvorila radna navika i kako bi joj se ruka automatizmom pružala uvijek u smjeru potrebnog instrumenta.

Zaključak Unapređivanje znanja medicinske sestre/instrumentarke značajno je za povećanje stepena kvaliteta usluga koje pružaju zdravstveni radnici, te indirektno I povecanje stepena kvaliteta života pacijentica u posleoperativnom režimu lečenja.

S19 ROLE OF NURSES IN HYSTEROSCOPY AS A TESTING METHOD INTERIOR UTERUS

Bulatovic Tatjana; Bogavac Svetlana
Health Center Nika Labovic Berane

Bettochi hysteroscopy is a minimally invasive methods, which in the days immediately after the menstuation its use of small cameras [diameter 3.8 mm] enters into the uterine cavity and provides a detailed overview of the interior of the uterus. In the case of indications set can be converted into therapeutic and [OR] method. Through the working channel introduces instruments such as grapples, electric scissors and needle diameter of 1.7 mm, by means of which one can remove benign and malignant tumors of the uterus in the pulp chamber. Although there are other methods to check the inside of the uterus, hysteroscopy is considered the most significant, because it allows the identification of any irregularities Compared to ultrasound, which is now considered the gold standard diagnostic, hysteroscopy has significant advantages.

Hysteroscopy was performed at the Center for Reproductive Health in Berane in the early proliferative phase of the cycle, without anesthesia with saline as distension medium and 4 mm Bettocchi office hysteroscopy (Tekno, Germany). Working Channel 4 mm and mechanical instruments (forceps, scissors) are used for endometrial biopsy, polypectomy, resection of adhesions. Polyps, fibroids and suspicious lesions were doing Biopted histopathological evaluation Animportantplaceintheteaminhysteroscopyhasnurse/nurse.Workinghereflowstotheestablishedprotocol. Aim to describe the role of the nurse / instumenting as an equal member of the health care team to increase the quality of the team that implemented the intervention.

The nurse / nurse must know all the stages of intervention and pre-deploy instruments. Always deploy instruments in the same order in order to create working habits and the way her hand always automatically provided in the direction of the required instrument.

Conclusion. Improving the skills of nurses / instumenting significantly to increase the level of quality of services provided by health workers, and indirectly I increase the degree of the quality of life of patients in the postoperative regimen.

S20 ANAPLASTIČNI KRUPNOĆELIJSKI T ĆELIJSKI LIMFOM KOŽE -PRIKAZ SLUČAJA

Tatjana Petković, Vesna Radojičić
Klinika za onkologiju KC Niš

Kutani T ćelijski limfomi predstavljaju najčešću ekstranodalnu lokalizaciju T ćelijskih non Hodgkin limfoma. Njihova incidenca se kreće oko 75%-80% u odnosu na sve limfome kože, uključujući B ćelijske kutane limfome.

Anaplastični krupnoćelijski T ćelijski limfom kože predstavlja varijantu perifernih T ćelijskih limfoma sa CD30 ekspresijom.

U slučaju zahvaćenosti samo kože, u formi ograničene bolesti, indikovana je lokalna radioterapija elektronima. Ukoliko postoji sistemska zahvaćenost terapija izbora su niske doze MTX ili primena sistemskih retinoida, odnosno Interferona alfa.U slučaju brzoprogresivne sistemske bolesti primenjuje se sistemska indukciona hemioterapija sa mogućnošću primene visokodozne terapije sa autologom potporom u slučaju senzitivne bolesti.

Inovativna terapija uključuje primenu histon-deacetilaznih inhibitora (vorinostat, panabinostat idr).

Prezentujemo slučaj pacijenta muškog pola starosne dobi 46 godina sa primarno anaplastičnim krupnoćelijskim T limfomom, koji se klinički prezentovao difuznim kutanim promenama, bez sistemske zahvaćenosti.

Bolesnik je inicijalno lečen niskim dozama MTX sa kratkim trajanjem terapijskog odgovora.Nakon toga dolazi do sistemske progresije bolesti.Bolesnik je imao komorbiditete Marfanov sindrom sa aneurizmom torakalnog dela aorte (9cm), što je u izvesnoj meri ograničavalo primenu agresivnijeg vida lečenja.Primena antraciklinske terapije je bila limitirana. U progresiji je bio primenjen protokol CHOP ali je bolesnik vrlo brzo pokazao znake proegresivne bolesti, te je dalje lečenje nastavljeno palijativnim hemioterapijiskim protokolom primenom hlorambucila. Bolest je progrediralai zavrašila se fatalnim ishodom.

S21 KOMPLEKSNA DEKONGESTIVNA TERAPIJA LIMFEDEMA NOGE PRIKAZ SLUČAJA

Hemun Svetislav

Institut za Onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

Uvod. Sekundarni limfedem noge (SLEN) je jedna od najčešćih postterapijskih komplikacija malignih obolenja lokalizovanih u karlici. Terapija izbora je kompleks dekongestivne fizikalne terapije, koji uključuje toaletu kože, kineziterapiju, manuelnu limfodrenažnu masažu i bandažiranje noge.

Cilj. Upoznavanje sa patofiziološkim načinom nastanka limfedema noge. Prikaz opravdanosti izbora Vodder tehnike i bandaže neelastičnim zavojima u terapiji limfedema.

Prikaz slučaja. Pacijentkinja I.K kod koje je dijagnostikovan karcinom ascendentnog kolona, sa razvojem limfedema desne noge. Limfedem je po kliničkim kriterijumima težak oblik sa promenama na koži (elefantijaza). Razlika obima donjih eksremiteta na pet mernih mesta je bila od 10-20 cm. U tretmanu SLEN-a primenjen je kompleks dekongestivne fizikalne terapije, a kao tehnika manuelne masaže korišćena je tehnika po Vodderu.

Nakon tri terapijska ciklusa (svaki ciklus je imao po 15 tretmana), kod pacijentkinje je došlo do značajne redukcije edema leve noge na svim mernim mestima. Smanjenje obima se kretalo od 5cm do 10cm, uz značajno omekšanje edema i poboljšanje izgleda kože leve noge.

Zaključak. Tehnika manuelne limfodrenažne masaže po tehnici Vodder je efikasna u redukciji edema kod umerenih i težih oblika SLENa. Ispitivanje je neophodno sprovesti na većem broju pacijenata.

Ključne reči: limfedem,karcinom kolona, tretman Slen

S22 PREDRASUDE O RAKU U ADOLESCENCIJI

Marija Mijajlović [1], Danijela Okošanović[2], Marica Bašić[3]

[1] OB«Studenica«Kraljevo, Kraljevo, Republika Srbija, [2] OB«Studenica«Kraljevo, Kraljevo, Republika Srbija
[3]Društvo za borbu protiv karcinoma »Jelena Anžujska«, Kraljevo, Republika Srbija

Uvod Svakodnevno smo svedoci sve većeg broja obolelih od malignih bolesti kako kod nas tako i u svetu.

Najbolji način borbe protiv malignih bolesti predstavlja pronalaženje načina za smanjenje rizika i prevenciju.Prevencija je jedini ispravan stav u planiranju onkološke zdravstvene zaštite jedne populacije, sa ciljem da se onemogući pojava i razvijanje malignih bolesti.

Cilj Utvrditi razliku u mišljenju i stavovima o malignim bolestima između devojčica i dečaka u periodu adolescencije.

Materijal i metoda U istraživanju je korišćen prevod međunarodne ankete Perceptions about cancer https://pacenetwork.com/pace_index. Organizovane su četiri humanitarne priredbe za decu uzrasta 8-17 godina sa izvodjačima istog uzrasta, koji su samostalno ili uz pomoć odraslih popunjavali anketne listove-ulaznice.

Rezultati U konačnu analizu je uvršteno 116 anketnih listova, koji su obrađeni kroz informatički softver za obradu statističkih podataka SPSS

Zaključak Neophodno je još u ranom detinjstvu i posebno u adolescentnom periodu razvijati svest o zdravim stilovima života i davati mladim generacijama preporuke za opšte unapređenje zdravlja. Podizanjem nivoa svesti kod pojedinca i stanovništva u celini o značaju izbegavanja faktora rizika u svakodnevnom životu i redovnoj kontroli zdravlja kroz zdravstveno vaspitni rad, unapredićemo zdravlje . U ovoj priči su pored zdravstvenih radnika dobri partneri Društva za borbu protiv karcinoma, mediji i kompletna društvena zajednica.

Ključne reči: Adolescenti, predrasude, maligne bolesti

Literatura

[1] Bošković S, *Zdravstvena nega u onkologiji*, Finegraf D.O.O, Beograd, 2012.
[2] Robb KA,et al BMJ Open2014; 4:e005434. doi:10.1136/bmjopen-2014-005434
[3] Lord et al. (2012) Clinical Oncology. 24, 4-12
[4] Health Communication (2008) 23:4, 380-390
[5] Ribeiro RC New England Journal of Medicine 2005; 352(21):2158-60
[6] http:// www.livestrong.org/pdfs/3-0/LSGlobalResearchReport

S22 PREJUDICE ABOUT CANCER IN ADOLESCENCE

Marija Mijajlović[1], Danijela Okošanović[2], Marica Bašić[3]

[1] OB«Studenica«Kraljevo, Kraljevo, Republika Srbija, [2] OB«Studenica«Kraljevo, Kraljevo, Republika Srbija
[3]Društvo za borbu protiv karcinoma »Jelena Anžujska«, Kraljevo, Republika Srbija

The Introduction Daily we are witnesses of increasing number of people diseased from malignancies both in our country and the world. The best way of fighting malignancies is finding way to reduce risk and prevention. Prevention is the only way in planning oncological healthcare of one population, with a goal to disable the occurrence and development of malignancies.

The Goal Determine the differences in opinions and attitude about malignancies between girls and boys in period of adolescence.

Material and Methods In research is used the translation by international surveys Perceptions about cancer https://pacenetwork.com/pace_index . There were organised four charity events for kids aged 8-17 years with performers the same age, that have individually or with the help of adults filled the questionnaires-tickets.

Results In final analysis it was included 116 questionnaires, which were processed through informatical software for processing statistic data SPSS.

Conclusion It is necessary even in young childhood and especially in adolescent period to develop awareness about healthy lifestyles and giving young generations recomendations for general health improvment.

Raising awareness in an individual and population in general about the importance of avoiding risk factor in daily life and orderly health control through health education, we will improve health. In this project are beside the health workers, good partners from Society for the fight against cancer, media and entire society.

Key words Adolescents, prejudice, malignancies

S23 ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA SA MELANOMOM

Vesna Tatomirović
VMA - Klinika za kožne i polne bolesti, Beograd

Uvod: Maligni melanom je tumor melanocita i nevusnih ćelija. U razvijenim zemljama Evrope pa i u našoj zemlji, melanom je maligni tumor sa najvećim brojem obolelih, čak dostiže i epidemijske razmere. Posebno je značajno da je melanom tumor relativno mladih osoba od 30 do 50 godina. S obzirom na ove podatke zadatak medicinskih sestara, jeste da pomognu korisnicima zdravstvene nege da se na vreme edukuju o samokontroli kože i zaštiti od nastanka ove bolesti.

Cilj: Promocijom zdravlja i edukacijom korisnika, motivisati ih na razvoj pozitivnih navika i stavova o samokontroli kože i redovnim dermatološkim pregledima. Pružiti adekvatno znanje korisnicima na koje mladeže bi trebalo da obrate pažnju, kao i o štetnosti izlaganju sunčevom zračenju. Kvalitetnom zdravstvenom negom, odnosno dobrom procenom stanja pacijenta, poboljšati i smanjiti nastale tegobe pri aplikaciji propisane terapije i time podići kvalitet života obolelih. Ovim radom ukazuje se i na probleme sa kojima se susrećemo u radu sa korisnicima zdravstvene nege obolelih od melanoma u hospitalnim uslovima.

Metod: Kroz praksu u Klinici za kožne i polne bolesti VMA, dokazano je da zadnjih godina imamo porast malignih melanoma.Tabelarni statistički podaci o broju obolelih u toku 2015. godine.

Rezultati: Od ukupnog broja korisnika koji su pregledani dermasopski, 30% su maligni melanomi, 25% predložena hirurška intervencija, 20% kontrola za šest meseci, 15% kontrola za godinu dana. Sestrinska promocija zdravlja dovela je do povećanog broja korisnika koji se pridržavaju datih saveta o zaštiti od sunca i redovnim samokontrolama. Treba navesti da pri aplikaciji propisane hemioterapije u hospitalnim uslovima primenom (Dakarbazina, Zelborafa, Cisplatine, Karboplatine, Paklitaksela, radio terapije), kod 25 pacijenata došlo je do sledećih manifestacija: mučnine, povraćanja, smanjenog apetita, tahikardije, hipertanzije, tremora, alergije na aplikovan lek, malaksalosti i dr. Prikaz slučajeva: Pacijent IVstadijum: MM zahvaćena regija- vrat; Pacijent IVstadijum: MM zahvaćena regija- lice; Pacijent IVstadijum: MM zahvaćena regija- leđa.

Diskusija i zaključak: Dermatološka sestra uz rad prati sve aspekte razvoja u svojoj struci, uvek je spremna da korisnicima zdravstvene nege pruži pomoć i stručni savet. Zdravstveno vaspitanje nije samo širenje informacija o zdravlju nego učenje kroz iskustvo. Svakodnevnim praćenjem pacijenata obolelih od melanoma, nakon primenjene propisane terapije možemo zaključiti da medicinska sestra procenom stanja pacijenata doprinosi smanjenju nastalih tegoba nakon primenjene terapije. Kvalitetnom zdravstvenom negom, poboljšavamo i kvalitet života obolelih. **Ključne reči:** Zdravstvena nega, Melanom, Prevencija, Komlikacije.

S24 ZNAČAJ NUKLEARNE MEDICINE U KARDIOLOGIJI

Nina Klicov
Institut za onkologiju Vojbodine, Centar za nuklearnu medicinu

Uvod Nuklearna medicina ima značajnu ulogu u dijagnostici koronarne bolesti i u proceni oštećenja miokarda nakon infarkta miokarda. Metoda kojom su nuklearna medicina i kardiologija sjedinjene u nuklearnu kardiologiju naziva se perfuziona scintigrafija miokarda (PSM).

Metode i pacijenti PSM je neinvazivna metoda u kojoj se pacijentu intravenski aplikuje radiofarmak. U CNM-u, IOV, koristi se ^{99m}Tc-MIBI. Prema protokolu snimanja, PSM se radi u uslovima mirovanja (*REST* snimci) i u uslovima opterećenja (*STRESS* snimci). Tehničar nuklearne medicine je sve vreme uz pacijenta od momenta prijema pacijenta i pripreme, do opterećenja i snimanja na *gamma* kameri. Snimanje pacijenta na *gamma* kameri traje 30 minuta. Pacijentu kome je potrebno izvršiti scintigrafiju srca u mirovanju aplikuje se radiofarmak aktivnosti 740-925 MBq. Pacijentu kome je potrebno izvršiti scintigrafiju srca pod

opterećenjem u samom piku opterećenja aplikuje se radiofarmak aktivnosti od 470-925 MVq. Vreme od aplikacije radiofarmaka do izvođenja snimanja je 60 minuta.

Cilj Ukoliko se pacijentu radi i snimanje u mirovanju i pod opterećenjem, komparacijom i jednih i drugih snimaka dobija se informacija o perfuziji miokarda. Opterećenje se izvodi u kombinaciji farmakološkog i ergometrijskog što je velika pogodnost za kardiološke pacijente.

Zaključak PSM metodom dobijamo trodimenzionalne slike koje omogućavaju laku procenu perfuzije svih pojedinačnih regija srca.

Ključne reči: nuklearna kardiologija, perfuzija miokarda, scintigrafija, STRESS, REST.

S25 MOGUCE KOMPLIKACIJE KOD BOLESNIKA SA HODGKINOVIM LIMFOMOM

Suzana Tejic

Klinika za Hematologiju KCS

Uvod : Limfomi spadaju u maligne tumore limfocita.Podeljeni su u dva osnovna tipa Hodgkinske i Nonhockinske limfome. Hodckinov limfom je hetrrogena neoplazma limfnog tkiva sagradjena od malignih Reed Sternbeg ćelija germinativnog centra karakterističnog imunofenotipa okružena mešovitim zapaljinskim infiltratom.Povećanje telesne temperature vise od 38C, bol, obilno noćno znojenje, gubitak telesne mase, hroničan umor, generalizovan svrab po koži i uvećane limfne žlezde. Dijagnoza se postavlja na osnovu fizikalnog pregleda, laboratorijskih analiza, Ro, CT, NMR, PHnalaza biopsije kosti, sternalne punkcije. Moguće komplikacije: febrilnost, muka, gadjenje, jedno od najvažnijih polja rada medicinske sestre u zdravstvenoj nezi bolesnika koji se leče hemioterapijom ogleda se u preventivnom delovanju na komplikacije i neželjena dejstva kao i lečenje, ublažavanje i minimiziranje manifestnih toksičnih efekata.

Cilj: Zadaci istrazivanja su utvrditi sestrinske intervencije u tretmanu mogucih komplikacija, utvrditi analizu nege bolesnika kod primene hemioterapije, utvrditi pripremljenost i informisanost bolesnika za primenu hemioterapije

Metodologija: Metode istrazivanja-deskriptivna metoda. Tehnika istrazivanja-anketiranje Istrument istrazivanja-anketni list. Populacija- bolesnici sa HL hospitalizovani na odeljenju za limfoproliferativne bolesti Klinike za Hematologiju. Mesto istrazivanja- Klinika za Hematologiju KSC 2014. godine.

Rezultati će biti tabelarno prikazani.

Zaključak: Medicinske sestre kao stalni clan zdravstvenog tima kroz samostalne i medjuzavisne intervencije u programu prevencije i saniranja komplikacija značajno doprinose uspehu lečenja. Ako se moguće komplikacije uoče na vreme mogu se umanjiti efekti nezeljenih dejstava uz adekvatnu zdravstvenu negu i adektivnu participaciju pacijenta.

S26 ZDRAVSTVENA NEGA PACIJENATA NA RADIOTERAPIJI MALIGNIH TUMORA GLAVE I VRATA-SESTRINSKI ASPEKTI

Slađana Aleksić
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Tumori glave i vrata zastupljeni su 5%-7% od svih tumora i mogu se javiti u sinusima, usnoj duplji, jeziku, krajnicima, ždrelu. U Srbiji su najčešće tumori grkljana koji su povezani sa prekomernim uzimanjem alkohola i duvana. U svetu su u porasti tumori usne duplje koji se mogu javiti kod mladjih osoba i često su povezani sa infekcijom humanim papiloma virusom (HPV) .

Koji vid lečenja će se sprovoditi zavisi od niza faktora koji podrazumevaju ne samo stadijum bolesti, već i opšte stanje pacijenta i pridružene bolesti. Terapijski modaliteti su: hirurgija, radioterapija, hemioterapija, molekularna biološka terapija ili kombinacija navedenih modaliteta.

Radioterapija ili visoko-energetsko jonizujuće zračenje je jedan od najznačajnijeg modaliteta lečenja maligniih tumora, ona je lokalna terapija jer se uništavaju maligne ćelije samo u regiji koja se zrači uz maksimalnu poštedu zdravog tkiva. Radioterapijski proces sastoji se od niza procedura koje započinju na simulatoru: načiniti imobilizacionu termoplastičnu masku , uraditi CT simulaciju, ocrtavanje tumora od strane radijacionog onkologa, izbor energije, položaja, zračnih snopova i oblik zračnog polja od strane radijacionog fizičara i na kraju provera plana sa kompjutera sa pacijentom. U radioterapiji malignih tumora glave i vrata koristi se što je moguće manji zračni volumen da bi se smanjili neželjeni efekti zračenja .

Neželjeni efekti se manifestuju kao akutne i kasne komplikacije. Najčešće se ispoljava reakcija na sluznici usne duplje – mukozitis, kožna toksičnost- dermatitis, suvoća u ustima (kserostomija), gubitak apetita. Medicinska sestra ima značajnu ulogu u svim aspektima prevencije, detekcije, lečenja i rehabilitacije pacijenata sa malignim tumorima glave i vrata.

Cilj: Istaći važnost uloge medicinske sestre u - prepoznavanju ranih simptoma neželjenih efekata radioterapije -sprovodjenju specificnih intervencija u tretmanu neželjenih efekata

Metodologija: U radu je korišćena medicinska dokumentacija : lista sestrinske anamneze, lista zdravstvene nege, Protokol zdravstvene nege i istorija bolesti.

Zaključak: Neželjeni efekti mogu dovesti do smanjenja kvaliteta života pacijenata i odlaganja tretmana. Medicinska sestre svojim iskustvom, znanjem i stučnošću u okviru svojih kompetencija aktivno učestvuju u dugotrajnom procesu zdravstvne nege i lečenja, a sve u cilju kako očuvanja tako i unapređenja kvaliteta života obolelih od malignih tumora glave i vrata.

Ključne reči: Tumori glave i vrata, radioterapija, zdravstvena nega

ANALI KANCEROLOŠKE SEKCIJE SLD

53. Kancerološka nedelja

i

30. Simpozijum medicinskih sestara – tehničara onkoloških institucija Republike Srbije

ANALI KANCEROLOŠKE SEKCIJE SLD

53. Kancerološka nedelja i

30. Simpozijum medicinskih sestara – tehničara onkoloških institucija Republike Srbije

Beograd, 4-5. novembar 2016. godine

ODGOVORNA ORGANIZACIJA: Srpsko lekarsko društvo, Kancerološka sekcija

Džordža Vašingtona 19, 11000 Beograd, Srbija

IZDAVAČI: Srpsko lekarsko društvo, Kancerološka sekcija

ŠTAMPARIJA: Sava Centar

Tiraž: 450 primeraka

FINANSIRANJE: Kancerološka sekcija Srpskog lekarskog društva

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616

ANALI kancerološke sekcije SLD. - God. 3, br. 1 (2016)- . - Beograd : Srpsko lekarsko društvo Kancerološka sekcija, 2016- (Beograd : Sava Centar). - 30 cm

Tri puta godišnje
ISSN 2406-0569 = Anali kancerološke sekcije SLD
COBISS.SR-ID 210118668