

Канцеролошка секција Српског лекарског друштва
Serbian Medical Society Cancerology Section

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД

ANNALS OF CANCEROLOGY SECTION

Зборник апстраката
Abstract Book

Београд, октобар 2018.
Belgrade, October 2018



Канцеролошка секција Српског лекарског друштва
Serbian Medical Society Cancerology Section

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД

ANNALS OF CANCEROLOGY SECTION

Зборник апстраката / Abstract Book

Београд, октобар 2018 / Belgrade, October 2018

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

Председник / President
Радан Џодић / Radan Dzodic

Секретар / Secretary
Нада Сантрач / Nada Santrac

Чланови / Members

Синиша Радуловић / Sinisa Radulovic
Снежана Шушњар / Snezana Susnjar
Марина Никитовић / Marina Nikitovic
Иван Марковић / Ivan Markovic
Љиљана Стаматовић / Ljiljana Stamatovic
Весна Плешинац Карапанџић / Vesna Plesinac Karapandzic
Даворин Радосављевић / Davorin Radosavljevic
Ана Јовићевић / Ana Jovicevic
Марко Бута / Marko Buta
Срђан Николић / Srdjan Nikolic
Дејан Стојиљковић / Dejan Stojiljkovic
Сузана Васовић / Suzana Vasovic
Љиљана Мијатовић Теодоровић / Ljiljana Mijatovic Teodorovic
Зорица Милошевић / Zorica Milosevic
Снежана Бошњак / Snezana Bosnjak
Мирослав Гранић / Miroslav Granic
Даница Грујичић / Danica Grujicic
Винка Малетић / Vinka Maletic
Љубиша Шумарац / Ljubisa Sumarac
Александра Парезановић / Aleksandra Parezanovic
Маја Гулан / Maja Gulan
Светислав Врбић / Svetislav Vrbic
Слађана Филиповић / Sladjana Filipovic
Вицко Ференц / Vicko Ferenc
Драгана Богдановић / Dragana Bogdanovic
Невена Сечен / Nevena Secen
Срђан Нинковић / Srdjan Ninkovic
Владимир Ковчин / Vladimir Kovcin

Канцеролошка секција Српског лекарског друштва
Serbian Medical Society Cancerology Section

Секција сестара у онкологији УМСТБС
Section of nurses in oncology UMSTBS

55. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 55th CANCEROLOGY WEEK

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

32. Симпозијум медицинских сестара-техничара онколошких институција Републике Србије
32nd Symposium of nurses-medical technicians of Serbian oncology institutions

12. Форум за онколошке пацијенте
12th Oncology patients' forum

31. октобар – 3. новембар 2018. / October 31st – November 3rd 2018
Хотел „Crowne Plaza" • Београд, Србија / Belgrade, Serbia

Подршка / Support

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

Удружење онколошких хирурга Србије / Serbian Society of Surgical Oncology

Удружење медикалних онколога Србије / Serbian Society of Medical Oncology

Удружење радијационих онколога Србије / Serbian Society of Radiation Oncology

Удружење гинеколошких онколога Србије / Serbian Society of Gynaecological Oncology

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

Српско друштво истраживача рака / Serbian Association for Cancer Research

Европско удружење онколошких хирурга / European Society of Surgical Oncology

Азијска асоцијација ендокриних хирурга / Asian Association of Endocrine Surgeons

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

55. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 55th CANCEROLOGY WEEK

Председник конгреса / Congress President
Радан Џодић / Radan Dzodic

Секретар конгреса / Congress Secretary
Нада Сантрач / Nada Santrac

Научни одбор / Scientific Committee

Радан Џодић / Radan Dzodic
Снежана Шушњар / Snezana Susnjar
Иван Марковић / Ivan Markovic
Нада Сантрач / Nada Santrac
Синиша Радуловић / Sinisa Radulovic
Мирјана Бранковић Магић / Mirjana Brankovic Magic
Ана Јовићевић / Ana Jovicevic
Ивана Божовић Спасојевић / Ivana Bozovic Spasojevic
Марина Никитовић / Marina Nikitovic
Весна Плешинац Карапанџић / Vesna Plesinac Karapandzic
Даворин Радосављевић / Davorin Radosavljevic
Љиљана Стаматовић / Ljiljana Stamatovic
Зоран Томашевић / Zoran Tomasevic
Снежана Бошњак / Snezana Bosnjak
Нада Бабовић / Nada Babovic
Лидија Кандолф Секуловић / Lidija Kandolf Sekulovic
Срђан Николић / Srdjan Nikolic
Даница Грујичић / Danica Grujicic
Марина Панишић Шекељић / Marina Panisic Sekeljic
Лазар Поповић / Lazar Popovic
Маријан Новаковић / Marijan Novakovic
Биљана Кукић / Biljana Kukic
Вицко Ференц / Vicko Ferenc
Верица Јовановић / Verica Jovanovic
Весна Кесић / Vesna Kesic
Марко Бута / Marko Buta
Светлана Берат / Svetlana Berat

Почасни одбор / Honorary Committee

Akira Miyauchi (Јапан / Japan)
Euy Young Soh (Кореја / Korea)
Nikola Besic (Словенија / Slovenia)
Amit Agarwal (Индија / India)
Gyan Chand (Индија / India)
Igor Reshetov (Русија / Russia)
Frank Gansauge (Немачка / Germany)
Albreht Tit (Словенија / Slovenia)
Rajeev Parameswaran (Сингапур / Singapore)
Ljubica Fustar Preradovic (Хрватска / Croatia)
Roma Pradhan (Индија / India)

32. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 32nd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Стручни одбор / Scientific Committee

Душанка Тадић / Dusanka Tadic
председник / president

Мирјана Гавриловић / Mirjana Gavrilovic
Драган Коџо / Dragan Kodzo
Марија Гошовић / Marija Gosovic
Јасмина Паунковић / Jasmina Paunkovic
Снежана Чурић / Snezana Curic
Драгана Мушикић Кракер / Dragana Musikic Kraker
Зорица Маринковић / Zorica Marinkovic
Вера Мандић / Vera Mandic
Даница Павловић / Danica Pavlovic
Андријана Деак / Andrijana Deak
Весна Радојичић / Vesna Radojcic
Драгана Јокић / Dragana Jokic

Организациони одбор / Organizing Committee

Даница Павловић / Danica Pavlovic
председник / president
Слађана Соколовић / Sladjana Sokolovic

САДРЖАЈ / CONTENT

55. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 55th CANCEROLOGY WEEK

Округли сто: Како очувати здравље пацијената током и након онколошког лечења? / Round table: How to preserve patients' health during and after oncology treatment? 7

Приказ истраживања у експерименталној онкологији у оквиру научноистаживачких пројеката Института за онкологију и радиологију Србије / Cancer research project at National Cancer Research Center 25

Вируси као узрочници малигних болести / Viruses and cancer. 47

Шта је ново у системској терапији солидних малигних тумора у 2018. години? / Novelties in solid malignant tumor systemic therapy in 2018 69

Национални план борбе против рака у Србији – Скрининг програми / National Cancer Plan – screening programs 93

Тироидни карцином I / Thyroid cancer I 103

Тироидни карцином II / Thyroid cancer II 119

Будућност радиотерапије / Future of radiotherapy 129

Супортивна онкологија: ентерална исхрана онколошких болесника / Suportive oncology: enteral nutrition of oncology patients 165

Метастатска болест I / Metastatic disease I 181

Метастатска болест II / Metastatic disease II 191

Луминални HER2 – негативни метастатски карциноми дојке – има ли места за побољшање у Србији? / Luminal HER2 – negative metastatic breast carcinomas – is there improvement in Serbia? 205

Изазови код младих жена са раком дојке: фертилитет и трудноћа / Challenges in young women with breast cancer: fertility and pregnancy 211

Меланом: пет година одбора за меланом – нови водич и развој регистра / Melanoma: five years of Intersectional Melanoma Committee – new guidelines and melanoma registry 217

12. Форум за онколошке пацијенте: исхрана и начин живота код особа оболелих од рака / 12th Oncology patients' forum: nutrition and lifestyle in cancer patients 229

Усмене презентације одабраних апстраката / Oral presentations of selected abstracts.. 237
Изложба постера / Poster exibition 255

32. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 32nd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Сесија 1: Подршка младим женама са дијагнозом рака дојке које желе потомство 267
Сесија 2: Специфичности здравствене неге пацијената са метастатским туморима..... 275
Сесија 3: Промоција здравих стилова живота код пацијената током онколошког лечења 285
Усмене презентације одабраних апстраката: Искуства у клиничкој пракси медицинских сестара – техничара у онкологији..... 293
Постер презентације..... 313

ОКРУГЛИ СТО: КАКО ОЧУВАТИ ЗДРАВЉЕ ПАЦИЈЕНАТА ТОКОМ И НАКОН ОНКОЛОШКОГ ЛЕЧЕЊА?

ROUND TABLE: HOW TO PRESERVE PATIENTS' HEALTH DURING AND AFTER ONCOLOGY TREATMENT?

Утицај физичке активности на резултате онколошког лечења и квалитет живота пацијената
Д. Јовићевић, А. Јовићевић, С. Ристић 9

Influence of physical activity on treatment results and quality of life in cancer patients
D. Jovicevic, A. Jovicevic, S. Ristic 10

Утицај пушења на резултате онколошког лечења и квалитет живота пацијената
Светлана Ристић, Ана Јовићевић, Драгана Јовићевић, Сања Коцић, Александра Арнаут 12

The effects of smoking on the results of oncological treatment and life quality of patients
Svetlana Ristić, Ana Jovićević, Dragana Jovićević, Sanja Kocić, Aleksandra Arnaut 14

Вакцинација код онколошких пацијената
Ана Јовићевић, Драгана Јовићевић, Светлана Ристић 15

Vaccination in cancer patients
Ana Jovićević, Dragana Jovićević, Svetlana Ristić 17

Ментално здравље онколошких пацијената
Марија Андријић 19

Mental health among cancer patients
Marija Andrijic 20

Очување фертилитета код онколошких пацијената
Снежана Шушњар 21

Утицај физичке активности на резултате онколошког лечења и квалитет живота пацијената

Д. Јовићевић, А. Јовићевић, С. Ристић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Суочити се са дијагнозом малигне болести и лечењем није ни мало лако, јер сама спознаја да особа болује од рака утиче на квалитет живота пацијената, како због физичких симптома тако и психолошких аспеката као што су очекивање смањења животног века. Како број преживелих од рака и даље расте, фокус се све више помера на дугорочно очување квалитета живота код ових пацијената.

Физичка активност током и након третмана карцинома може смањити нежељене ефекте терапије и касне нежељене ефекте лечења. Може смањити ризик од повратка болести и ризик од појаве нове малигне болести. Пацијенти са карциномом суочавају се са симптомима и нежељеним ефектима лечења током терапије, а који могу трајати и након завршетка лечења. Симптоми и нежељени ефекти лечења могу престати одмах након терапије, али могу трајати и данима, седмицама или годинама и могу се прагматично поделити на: смањење густине костију и метастазе, промена телесне тежине, кахексија, лимфедем, периферна неуропатија, бол, умор, поремећаји спавања, депресија, анксиозност, недостатак самопоштовања.

Вежбање је сигурна, не-фармаколошка и економична терапија која може пружити здравствене погодности пацијентима оболелим и преживелим од рака, смањујући симптоме и нежељене ефекте лечења.

Постоји сигуран доказ да вежбање има пресудан утицај на густину костију. Ефекат вежбања на коштану маса је доживотан: вежбање пре пубертталног раста стимулише максималну акумулацију костне масе, вежбање у одраслом добу може стимулисати повећање густине костне масе, док физичка активност код старијих особа може успорити губитак костне масе.

Неколико студија о утицају физичке активности код пацијената оболелих од рака показало је позитивне ефекте тренинга на густину костију. Студија спроведена код пременопаузалних жена које су преживеле рак показала је да аеробни тренинзи јаког интензитета, попут скакања и џогирања у комбинацији са вежбама са отпором утичу на значајно повећање густине костију кичме и кукова. Док студија спроведена код постменопаузалних жена показала је да програми који комбинују вежбе јачег интензитета (џогирање) са вежбама слабијег интензитета (ходање) утичу на очување густине костију.

Вежбање такође има функционални, превентивни и терапеутски значај код појаве лимфедема, са којим се 15,5% пацијената суочава до краја живота. Приближно 50% свих пацијената се током лечења суочи са кахексијом. Не само тумор сам по себи, већ и антинеопластични лекови утичу на кахексију и ометају одржавање нутритивног стања. Вежбање има потенцијалну улогу у превенцији и лечењу кахексије. Заправо, вежбање утиче на запаљење и метаболизам, два главна механизма кахексије карцинома.

60–96% пацијената оболелих од рака жали се на осећај умора за време и/или након лечења. Физичка активност побољшава умор код преживелих од рака.

Физичка активност током и након онколошког лечења побољшава квалитет живота, ојачава мишиће, зглобове и кости, смањује анксиозност и депресију, помаже у одржавању телесне тежине. Важно је помоћи пацијентима да пронађу начине да укључе умерено вежбање у свакодневни живот, без обзира на стадијум болести. Из свега наведеног произилази да се тип, фреквенција и интензитет физичког вежбања могу прописати и надзирати као терапијски програм, као што се то дешава код онколошког лечења (доза лека и трајање лечења).

Кључне речи: онколошко лечење, физичка активност, квалитет живота, пацијенти

Influence of physical activity on treatment results and quality of life in cancer patients

D. Jovicevic, A. Jovicevic, S. Ristic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

The cancer diagnosis and its treatment change forever patients' life and affect their quality of life, due to physical symptoms and psychological aspects

such as the perception of decreased life expectancy. As the number of cancer survivors continues to increase, there is an increasing focus on long-term management of quality of life in these patients.

Physical activity during and after cancer treatment can reduce side effects of therapy and late treatment sequelae. It can reduce the risk for disease recurrence and the risk of new malignant disease.

Cancer patients experience symptoms and adverse effects of treatments that may last even after the end of treatments. Cancer symptoms and adverse effects of cancer therapies can be resolved or persist for days, weeks, or years and they can pragmatically be divided into: bone loss and metastases, changes in body composition, cachexia, lymphedema, peripheral neuropathy, pain, fatigue and sleep disorders, depression, anxiety, low self-esteem.

Exercise is a safe, non-pharmacological and cost-effective therapy that can provide several health benefits in cancer patients and survivors, reducing cancer symptoms and cancer treatment side effects.

There is a consistent body of evidence that exercise has a crucial impact on bone health. The effect of exercise on bone mass is all life-long: exercise prior to the pubertal growth stimulates greater accumulation of peak bone mass, in adults exercise preserves and may stimulate increase in bone mass density and physical activity is capable to reduce bone loss in the elderly[2].

Several studies on physical exercise in cancer patients evidenced a positive effect of impact plus resistance training on bone mass density. High-impact training (such as running and jumping) combined with high-resistance activities are effective in increasing bone mineral density in premenopausal women at the hip and spine level. Exercise programs that mixed impact exercise (such as jogging) with low-impact activity (such as walking) or training that combined impact exercise (such as jumping) with resistance exercises are effective in preserving bone mineral density in postmenopausal women.

Exercise is also a functional preventive and therapeutic strategy to manage lymphedema, the life long complication experienced by about 15,5% of cancer patients.

Approximately 50% of all patients with cancer experience cachexia. Not only cancer disease but also antineoplastic treatments influence cachexia and interfere with the nutritional state maintenance. Exercise has a potential role in preventing and treating cachexia. In fact, exercise influences inflammation and metabolism, the two main mechanisms of cancer cachexia.

Sixty to 96% of (former) cancer patients report complaints of fatigue during and/or after treatment.[4] Physical activity improves fatigue in cancer survivors.

Physical activity during and after cancer treatment improves quality of life, strengthens muscles, joints and bones, reduces anxiety and depression, helps maintaine body weight.

It is important to help patients find ways to include moderate exercise in their everyday life, regardless of the stage of their illness. Related to each specific symptoms, it emerges that type, frequency and intensity of physical exercise could be prescribed and supervised as a therapeutic program, like it occurs for the type of cancer, dose and duration of a drug treatment.

Key words: oncological treatment, physical activity, quality of life, cancer patients

References:

Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments Martina Ferioli, Giorgio Zauli, Alberto M. Martelli, Marco Vitale**3**, James A. McCubrey, Simona Ultimo, Silvano Capitani and Luca M. Neri

Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Age (Dordr). 2012; 34:1493– 515. https://doi.org/10.1007/s11357-011-9311-8

Almstedt HC, Grote S, Korte JR, Perez Beaudion S, Shoepe TC, Strand S, Tarleton HP. Combined aerobic and resistance training improves bone health of female cancer survivors. Bone Rep. 2016; 5:274–9. https://doi.org/10.1016/j. bonr.2016.09.003.

Bolam KA, Galvao DA, Spry N, Newton RU, Taaffe DR. Ast-induced bone loss in men with prostate cancer: exercise as a potential countermeasure. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012; 15:329–38. https://doi.org/10.1038/ pcan.2012.22.

Impact of physical activity on fatigue and quality of life in people with advanced lung cancer: a randomized controlled trial

H. M. Dhillon1, M. L. Bell, H. P. van der Ploeg, J. D. Turner, M. Kabourakis, L. Spencer, C. Lewis, R. Hui, P. Blinman, S. J. Clarke, M. J. Boyer & J. L. Vardy

Утицај пушења на резултате онколошког лечења и квалитет живота пацијената

Светлана Ристић[1], Ана Јовићевић[1], Драгана Јовићевић,[1] Сања Коцић,[2,3] Александра Арнаут[4]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије; [2] Одељење социјалне медицине, Институт за јавно здравље Крагујевац, Крагујевац, Србија; [3] Одељење социјалне медицине, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, Србија; [4] Одељење стоматологије, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

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

Пушење цигарета се већ дуже време доводи у везу са настанком рака и преживљавањем од рака. Међутим мало је студија које истражују утицај пушења на резултате онколошког лечења.

У време постављања дијагнозе рака, инциденца пушења варира са стопом од 10 до 95 и више процената (<5% за рак дојке, > 60% за рак плућа). Постављање дијагнозе рака мотивише пацијенте да престану са пушењем а стопа престанака варира и креће се од 46% до 96% међу пушачима са раком плућа, локализацијама на глави или врату, у поређењу са само 4% код пушача са раком дојке. Студије спроведене у Норвешкој и Америци показале су да велики број пацијената не усваја препоруке о здравим животним стиловима, о начину исхране, физичкој активности и да отприлике 20% пацијената наставља да пуши (највише у категорији од 18 до 44 године).

Резултати студија указују да континуирано пушење након постављања дијагнозе рака може утицати на исход лечења, повезано је са лошијом прогнозом и стопом преживљавања. Активно пушење може се повезати са краћим преживљавањем пацијената са узнапредовалим немикроцелуларним раком плућа, локализованим микроцелуларним раком плућа, раком мокраћне бешике и раком горњег уротелијума. Једна од студија која је рађена код пацијената са метастатским раком бубрежних ћелија леченим сунитинибом, установила је да активно пушење негативно утиче на преживљавање без прогресије болести и укупно преживљавање, па је препорука пацијентима да престану са пушењем пре започињана третмана. Пушачи оболели од рака простате имају већи ризик од смртности и лошијег исхода након терапије па прекид пушења треба подстицаити и код мушкараца који су оболели или су у ризику за рак простате.

Пушење током лечења такође је повезано са развојем другог примарног тумора, компликацијама везаним за третман и лошијим квалитетом живота. Истраживања указују да постоји повезаност између пушења и споријег зарастања рана код оперисаних пацијената, пушење за време хемиотерапије може да доведе до погоршања већ постојећих нежељених ефеката и смањења ефикасности и брзине одговора на зрачни третман.

Имајући у виду последице пушења, познајући опасности од дуванског дима и утицај који пушење може имати на ефекте терапије и квалитет живота, оболелима од рака се дају препоруке за престанак пушења, без обзира на врсту и стадијум болести или вид лечења. Од великог је значаја примена програма за одвикавање од пушења који треба да буду посебно прилагођени онколошким пацијентима.

Кључне речи: пушење, онколошко лечење, квалитет живота

The effects of smoking on the results of oncological treatment and life quality of patients

Svetlana Ristić,[1] Ana Jovićević,[1] Dragana Jovićević,[1] Sanja Kocić,[2,3] Aleksandra Arnaut[4]

[1]Institute for Oncology and Radiology of Serbia; [2] Department of Social medicine, Institute for Public Health Kragujevac, Kragujevac, Serbia; [3] Department of Social Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia; [4] Department of Stomatology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

It has been proven that smoking is the most dangerous individual risk factor for the occurence of many chronic diseases, cancer and premature death. Smoking has been linked to cancer occurence and survival rates for a long time. However, there is little research into the impacts of smoking on oncological treatments.

At the time of establishing the diagnosis, the incidence of smoking varies from 10 to 95 or more percents (<5% for breast cancer and > 60% for lung cancer). The cancer diagnosis motivates patients to quit smoking. The rate of smoking cessation varies from 46% to 96% among patients with lung cancer, localizations on a head or a neck, while it amounts to only 4% in breast cancer patients. The studies conducted in Norway and America have shown that a huge number of patients do not follow the recommendations about healthy life styles, nutrition, physical activity and that about 20% of patients continue smoking (mostly in the age group from 18 to 44).

The previous research indicates that continual smoking after the establishment of a diagnosis can impact the treatment outcomes and is related to worse prognosis and survival rate. Active smoking can be connected to lower survival rates with advanced non-small cell lung cancer, limited small cell lung cancer, bladder cancer and upper tract urothelial cancer. One study in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib has found that active smoking has negative impacts on progresson-free survival and overall survival and the study has thus recommended that patients should stop smoking before starting treatments. The smokers suffering from prostate cancer have a higher risk of death outcomes and worse prognoses after the treatment so male patients suffering from prostate cancer and those in high risk should be encouraged to quit smoking.

Smoking has been also linked to the development of second primary tumor, treatment complications and worse life quality. The research has shown

that there is a link between smoking and slower wound healing in operated patients and that it can also intensify the side-effects of chemo therapy and prolong the responses to radiation.

Taking into consideration the effects of smoking, potential dangers and the impact it may have on therapy and life-quality, the cancer patients are advised to quit smoking not depending on type, stadium or treatment of the illness. It is crucial to apply programs for smoking cessation which should be adapted to oncology patients.

Key words: smoking, oncology treatment, life quality

Reference

1. Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR, Dozier AM, Ossip DJ, Janelsins MC, et al. The Effect of Cigarette Smoking on Cancer Treatment-Related Side Effects. The Oncologist 2011; (16): 1784-1792.
2. Keizman D, Gottfried M, Ish-Shalom M, Maimon N, Peer A, Neumann A, et al. Active smoking may negatively affect response rate, progression-free survival, and overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. The Oncologist 2014; 19(1): 51-60.
3. Farley A, Koshiaris C, Oke J, Ryan R, Szatkowski L, Stevens R, et al. Physician Support of Smoking Cessation After Diagnosis of Lung, Bladder, or Upper Aerodigestive Tract Cancer. Ann Fam Med 2017; 15(5): 443-450.
4. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: Promoting long-term health after the diagnosis of cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5814–5830.
5. De Nunzio C, Andriole GL, Thompson IM Jr, Freedland SJ. Smoking and Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol Focus 2015; 1(1): 28-38.

Вакцинација код онколошких пацијената

Ана Јовићевић, Драгана Јовићевић, Светлана Ристић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Инфекције представљају главни извор повећаног морбидитета и морталитета код онколошких пацијената због њихове веће осетљивости на инфекције и већег ризика за компликације и теже облике инфекције. Инфекције могу угрозити резултате онколошког лечења.

За неке од инфекција постоје вакцине; вакцинација онколошких пацијената и особа из њиховог окружења може значајно допринети смањењу ризика везаног за инфекције. Одрасли са малигним болестима треба да се придржавају препоручених програма имунизације узимајући у об-

зир врсту вакцине, тип малигне болести, лечење и степен имуносупресије. Сматра се да су пацијенти високо имунокомпромитовани ако су примили хемотерапију и / или зрачну терапију у претходна 3 месеца, имају генерализовани или хематолошки малигнитет, примили су еквивалент од 20 мг преднизона дневно током две или више недеља или су примали поједине модулаторе биолошког одговора.

Код онколошких пацијената треба избегавати живе вакцине због ризика од настанка вакцином изазване болести. Ово питање је важно за пацијенте дечијег узраста због живих вакцина (MMP) које се дају у оквиру редовне имунизације.

За одрасле пацијенте са канцером, најважније инактивисане вакцине су вакцине против: грипа, хепатитиса Б (ХБВ), пнеумокока, менингокока, тетануса и хуманог папилома вируса (ХПВ).

Време имунизације је једно од најважнијих питања у постизању сигурног и адекватног одговора на вакцину. Инактивисане вакцине би идеално требало дати најмање 2 недеље пре почетка или 3 месеца након завршетка хемотерапије или друге имуносупресивне терапије ради постизања максималног имунолошког одговора. Вакцинација се може спроводити и током хемиотерапије или радиотерапије и она није штетна али одговор може бити субоптималан.

Онколошки пацијенти су под великим ризиком за озбиљне компликације грипа, као што су бактеријска пнеумонија и пулмонарна инсуфицијенција, и морталитет. Због тога, вакцину против грипа треба препоручити свим онколошким пацијентима (осим оних који примају интензивну хемотерапију), као и њиховим члановима домаћинства и другим блиским контактима. Будући да је грип сезонска болест, није увек могуће дати вакцину пре почетка или неколико месеци након хемиотерапије. У пракси, вакцина против грипа се даје 2 недеље пре хемиотерапије или 2 недеље након хемиотерапије или између циклуса, уз избегавање периода највећег пада беле крвне лозе.

Онколошки пацијенти су под великим ризиком за развој инвазивне пнеумококне болести, посебно пацијенти са раком плућа и другим солидним туморима, вишеструким миеломом, лимфомом или хроничном лимфоцитном леукемијом. Постоје две доступне пнеумококне вакцине: 13-валентна и 23-валентна. Како је код онколошких пацијената примећен слабији одговор на 23-валентну вакцину, препоручује се секвенцијална вакцинација са обе вакцине са размаком од бар 8 недеља. Истовремена примена пнеумококне и вакцине против грипа је сигурна и ефикасна.

Код пацијената на имуносуспресивној терапији, уочен је повећан ризик за реактивацију вируса хепатитиса Б, настанак перзистентне инфекције или губитак претходно насталог имунитета. Сваком онколошком пацијенту треба одредити ХБВ статус, пожељно одмах након дијагнозе малигне болести, и по потреби спровести ХБВ имунизацију.

Присуство имуносупресије није контраиндикација за ХПВ вакцинацију, али имунолошки одговор може бити слабији. ХПВ вакцину треба размотрити код младих пацијената са малигном болешћу (до 26 година) који нису претходно вакцинисани и у складу са постојећим препорукама за имунизацију.

Кључне речи: рак, вакцинација

Vaccination in cancer patients

Ana Jovićević, Dragana Jovićević, Svetlana Ristić

Institute for Oncology and Readiology of Serbia

Infections present a major source of increased morbdity and mortality in cancer patients due to their higher susceptibility to infections and higher risk for complicated and more severe forms of infection. Infections may compromise the benefit of cancer treatment.

Some of these infections are vaccine-preventable; vaccination of cancer patients and their household contacts can be an important strategy to reduce infection related risks. In general, adults with malignant diseases should adhere to recommended immunization schedules with taking into consideration the type of vaccine, patients underlaying disease, treatment and the degree of immunosupresion. Cancer patients are condidered to be highly immunocompromised if they have received chemotherapy and/or radiation therapy in previous 3 months, have generalized malignancy or hematologic malignancy, have received the equivalent of ≥ 20 mg prednisone daily for two or more weeks or have been receiving certain biologic immune modulators.

There is a consensus to avoid live vaccines in cancer patients, due to the risk of vaccine induced disease. This issue is important for childhood malignancies because of live vaccines (MMR) given as part of regular immunization. For adult cancer patients, most important inactivated vaccines are influenza, hepatitis B, pneumococcal, meningococcal, tetanus and human papilloma virus (HPV) vaccine.

Time of immunization is one of the most important issues in achieving safe and adequate response to vaccine. Inactivated vaccines should ideally be given at least 2 weeks before the initiation or 3 months after completition of chemotherapy or other immunosupressive therapy to achieve maximal immune response. Vaccination during chemotherapy or radiation therapy is not harmful but the response might be suboptimal.

Cancer patients are at high risk for serious influenza complications, such as bacterial pneumonia and pumonary insufficiency, and mortality. Therefore, vaccinination with inactivated influenza vaccine should be recommended to all cancer patients (exept those receiving intensive chemotherapy) and also to their household and other close contacts. Since influenza is a seasonal disease, vaccination before the onset or few months after chemotherapy treatment is not always possible. Influenza vaccine should be given 2 weeks before chemotherapy, or 2 weeks after chemotherapy, or between the cycles but avoiding the white blood cell nadir.

Cancer patients are at high risk for the development of invasive pneumococcal disease, particularly patients with lung cancer and other solid tumors, multiple myeloma, lymphoma or chronic lymphocitic leukemia. There are two available pneumoccocal vaccines: 13-valent and 23-valent. Since the low response to 23-valent vaccine in cancer patients has been observed, sequential vaccination with both vaccines has been recommended for cancer patients. Co-administratoon of pneumococcal and influenza vaccine is safe and effective.

In cancer patients receiving immunosuspressive therapy, hepatitis B virus (HBV) reactivation, higher risk of persistent infection or loss of preexisting immunity have been observed frequently. HBV status should be determined and immunization considered, preferably at the time of cancer diagnosis.

The presence of immunosupression is not a contraindication to HPV vaccination, but the immune response might be weaker. HPV vaccine should be offered to young adults with cancer (up to 26 years), if they have not been vaccinated before and in accordance with existing immunization recommendations.

Key words: cancer, vaccination

Kotton CN, Kroger AT, Freedman DO. Immunocompromised travelers. In: Centers for Disease Control and Prevention; Brunette GW, Editor. The CDC Health Information for International Travel (the Yellow Book); 2018. https://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers. Accessed March 25, 2018.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58:309-18; PMID:24421306;

Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer.

Hum Vaccin Immunother. 2015;11(11):2606-14. doi: 10.1080/21645515.2015.1062189.

Advisory Committee on Immunization P . Prevention and control of influenza with vaccines: interim recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62:356; PMID:23657110

Shigayeva A, Rudnick W, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. Clin Infect Dis. 2016;62:139-47.

Ментално здравље онколошких пацијената

Марија Андријић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Психоонкологија је мултидисциплинарна научна дисциплина које се бави психолошким, социјалним, духовним, етичким, бихејвиоралним проблемима који прате оболелу особу и чланове њене породице. Ова област онкологије изучава две психолошко-психијатријске димензије. Прва димензија, везана је за изучавање психолошких реакција онколошких пацијената и чланова њихових породица у свим фазама болести и лечења. Друга, везана је за изучавање психолошких, социјалних и бихејвиоралних фактора који утичу на појаву малигне болести, утицајем ових фактора на успешност лечења, квалитет живота и дужину преживљавања.

Малигно обољење утиче на различите аспекте живота пацијента и породице. Сазнање о потенцијалној фаталној дијагнози болести, дуготрајно и захтевно онколошко лечење, промена животног стила утичу на промене у психолошком статусу оболеле особе. Најчешће психолошке реакције које се могу јавити су: анксиозност, депресија, порицање, љутња, страх, туга, кривица и усамљеност.

И поред тога што резултати истраживања показују да ће свака трећа особа оболела од малигне болести имати менталне проблеме, психичке тегобе су и даље занемарене. Лечење и контрола психичких тегоба, као и брига о менталном здрављу треба да буду интегрисани у онколошко лечење.

Кључне речи: психоонкологија, менатлно здравље,психошке реакције

Mental health among cancer patients

Marija Andrijic

Institute for oncology and radiology of Serbia

Psycho-oncology is multidisciplinary specialty concerned with the emotional, social, behavioral, ethical and spiritual aspects of cancer patients and their caregivers. It addresses the two major psychological dimensions of cancer: First, the psychological responses of patients and their caregivers to cancer at all stages of the disease and second the psychological, behavioral and social factors that may influence the disease process.

Cancer is a serious disease which can affect many areas of patients' life. Receiving a potentially fatal diagnosis, going through treatment protocols, and learning to live with limitations can cause different psychological reactions and feelings in many patients. The most usual are anxiety, depression, denial, anger, fear, sadness, guilt and loneliness.

Although one in three people with cancer will experience a mental health problem, the symptoms are too often sidelined. Managing mental health needs is a crucial part of the treatment process.

Key words: Psycho-oncology, mental health, psychological reactions

References:

1. Holland, J. C. (2003). American Cancer Society Award lecture. Psychological care of patients: psycho-oncology's contribution. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *21*(23 Suppl), 253s-265s.
2. Pirl, W. F., Fann, J. R., Greer, J. A., Braun, I., Deshields, T., Fulcher, C., ... & Wagner, L. (2014). Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force. *Cancer*, *120*(19), 2946-2954.
3. Holland, J. C. (2018). Psycho-oncology: Overview, obstacles and opportunities. *Psycho-oncology*, *27*(5), 1364-1376.
4. Bower, J. E., Bak, K., Berger, A., Breitbart, W., Escalante, C. P., Ganz, P. A., ... & Ogaily, M. S. (2014). Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(17), 1840.
5. Butow, P., Price, M. A., Shaw, J. M., Turner, J., Clayton, J. M., Grimison, P., ... & Kirsten, L. (2015). Clinical pathway for the screening, assessment and management of anxiety and depression in adult cancer patients: Australian guidelines. *Psycho-Oncology*, *24*(9), 987-1001.

Очување фертилитета код онколошких пацијената

Снежана Шушњар

Институт за онкологију радиологију Србије

Очување фертилитета је комплексан проблем који погађа сваку младу особу која се лечи због малигнитета. Од свих онколошких приступа највећи ризик по очување плодности представља примена хемиотерапије. Како се захваљујући напретку лечења малигнитета број особа са дијагнозом малигнитета у периоду праћења, без активне малигне болести повећава, тако се показало да је очување плодности једна од најважнијих фактора који одређују и квалитет живота.

Утицај хемиотерапије на плодност код мушкарца и жене се разликује. Сперматогенеза, процес стварања зрелих сперматозоида са хаплоидним бројем хромозома од сперматогоније са диплоидним бројем хромозома траје код мушкараца цео живот и одвија се у семиниферним каналићима тестиса. Како хемиотерапија погађа највише високо-пролифеартивне ћелије, тако су најосетљивије сперматогоније, док су Сетолијеве и Лајдигове ћелије (луче тестостерон) мање погођене. Алкилирајући агенси, а међу њима циклофосфамид, највише оштећује гонаде код мушкараца, а степен тог оштећења зависи од сексуалне зрелости тестиса (препубертални тестис је мање осетљив од пубертаног), од врсте и дозе примљеног лека. Кумулативна доза циклофосфамида од 6-10г узрокује трајни стерилитет код мушкараца. Хемиотерапијски режими који се користе у лечењу Хочкинске болести и не- Хочкинских лимфома садрже кобинације цитотоксичних лекова са највећим ризиком од неплодности. Замрзавање сперматозоида представља стандардну меру заштите плодности код мушкараца. Након увођења нових технологија ИВФ (*in vitro* фертилизација) и ИЦСИ (интрацитоплазматска инјекција сперме) није више пресудна концентрација сперматозоида у ејакулату. У Србији постоји могућност да се након одређених прегледа узорак сперме замрзне и архиврира на 5 година о трошку пацијената.

Код жена је гаметогенеза другачији процес, састоји се од ооцитогенезе, процеса трансформације примордијалних фоликула у примарне ооците (са диплоидним бројем хромозома), чији се развој завршава интраутерино и њихов број је ограничен на 1-2 милиона. Оотидогенеза је процес сазревања (путем мејозе) примарне ооците у зреле јајне ћелије са хаплоидних бројем хромозома. Овај процес дешава се током фоликулогенезе која се одиграва у првом делу менструалног циклуса (током живота жене око

400 примарних ооцита развије се у зрелу јајну ћелију). Фоликулогенеза представља процес трансформације од примордијалног фоликула који облаже примарни ооцит, до преовулаторног фоликула који садржи секундарне ооците.

Хочкински лимфом и карцином дојке су два најважнија малигннитета код жена код којих утицај на плодност може имати веће последице. Обе болести су излечиве у великом проценту, те је питање остваривања будуће трудноће кључно, нарочито за жене које нису рађале пре дијагнозе малигне болести, због могућности да се остваре као мајке. Данас је познато да трудноћа не повећава ризик од релапса рака дојке чак ни код жена које су оперисане због раног ХР поз карцинома дојке. Примена хемиотерапије која садржи алкилирајуће агенсе такође представља највећи ризик од неплодности. Утицај хемиотегапије зависи од врсте агенса (и овде су алкилирајући агенси најважнији), дозе приљених лекова и животног доба жене која прима терапију (старије од 40 година су у највећем ризику од трајне неплодности). Према *ASCO/ESMO* препорукама заштита фертилитета се постиже замрзавањем јајних ћелија или ембриона пре примене хемиотерапије, док се замрзавање ткива јајника и егова накнадна реимплантација још увек сматра експерименталном.

Примена LHRH analoga (hormon koji stumuliše izlučivanje luteinizirajućeg hormona), као што су госерелин, леупрорелин или трипторелин, истовремено са хемиотерапијом смањује ризик од трајне секундарне аменореје, а неке студије показују да штити и фертилну функцију јајника, односно да жене које су примале ЛХРХ агносите истовремено са хемиотерапијом брже опораве менструални циклус и имају нешто већу шансу да роде. Могући протективни механизам ЛХРХ агониста је заштиита штетног дејства ХТ на јајник прекидом фоликулогенезе, односно прекидом регрутовања нових примарних ооцита, чиме се спречава и њихово уништење. Иако њихова примена не може заменити стандардне методе очувања фертилитета код жена (замрзавање јајних ћелија и заметака), могу се препоручити у оним ситуацијама када се стандардна процедура не може спровести било због контраиндикациј, било због недоступности у оквиру здравственог система. Стимулација овулације јајника је процедура која се ради у циљу добијања довољног броја јајних ћелија за каснију оплодњу. Ова процедура која се спроводи пре започињања примене хемиотерапије (временски је ограничена) не повећава ризике од релапса карцинома дојке. У Србији ниједна процедура у циљу заштите плодности код жена за сада не спроводе се на рачун РФЗО.

Наша је обавеза да разговарамо са младим пацијентима кандидатима за примену хемиотерапије о могућим утицајима лекова на плодност и могућност заштите фертилитета. Такође, потребно је сваког младог човека и жену упутити сепцијалисти репродуктивне медицине ради консултације и, ако је могуће, применити алтернативне хемиотерапијске режиме са мањим ризиком од настанка трајне неплодности.

Литература

1. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V and Pentheroudakis G. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 (Suppl 6): vi160–vi170.
2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in PatientsWith Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018;36:1994-2001.
3. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). The Breast 2017;35:203-17.
4. Malisic E, Susnjar S, Milovanovic J, Todorovic-Rakovic N, Kesic V. Assessment of ovarian function after chemotherapy in women with early and locally advanced breast cancer from Serbia. Arch Gynecol Obstet 2018;297:495–503.
5. Kesic V et al. Preventive Strategies during Radio- and/or Chemotherapy. In Amant F. (Ed) Textbook of cancer and pregnancy. ESGO 2017.

ПРИКАЗ ИСТРАЖИВАЊА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОЈ ОНКОЛОГИЈИ У ОКВИРУ НАУЧНОИСТАЖИВАЧКИХ ПРОЈЕКАТА ИНСТИТУТА ЗА ОНКОЛОГИЈУ И РАДИОЛОГИЈУ СРБИЈЕ

CANCER RESEARCH PROJECTS AT NATIONAL CANCER RESEARCH CENTER

Снижена цитотоксичност и експресија активационих рецептора NK ћелија у болесника са локализованим меланомом високог ризика
Катарина Мирјачић Мартиновић, Ана Вулетић, Радан Џодић, Владимир Јуришић, Зорка Миловановић, Ана Кривокућа, Гордана Коњевић, ... 27

Impaired NK cell cytotoxicity and activating receptors expression in high-risk localized melanoma patients
Katarina Mirjačić Martinović, Ana Vuletić, Radan Džodić, Vladimir Jurišić, Zorka Milovanović, Ana Krivokuća, Gordana Konjević 28

Клиничко-патолошки и генетички прогностички фактори код неуроендокриних карциноидних тумора плућа
Милена Чавић, Марта Велиновић, Драгана Јовановић, Весна Шкодрић Трифуновић, Душица Гавриловић, Јелена Стојшић, Радмила Јанковић 29

Clinicopathological and genetic prognostic factors in lung neuroendocrine carcinoid tumors
Milena Cavic, Marta Velinovic, Dragana Jovanovic, Vesna Skodric Trifunovic, Dusica Gavrilovic, Jelena Stojsic, Radmila Jankovic 30

Испитивање учесталости и значаја средње пенетрабилних гена у карциномима дојке и јајника у Србији
Ана Кривокућа, Мирјана Бранковић-Магић 32

Frequency of intermediate penetrance genes in breast and ovarian cancers in Serbia and complexities in variant annotation using NGS
Ana Krivokuca, Mirjana Brankovic-Magic 34

Цитокини као потенцијални молекуларни биомаркери прогнозе у раном карциному дојке
Јелена Миловановић, Марко Радуловић, Тијана Вујасиновић, Наташа Тодоровић-Раковић 35

Cytokines as potential prognostic molecular biomarkers in early breast cancer
Jelena Milovanović, Marko Radulović, Tijana Vujasinović, Nataša Todorović-Raković 37

3Д туморски модели у истраживању канцера
Марија Ђорђић Црногорац, Ивана Матић, Ана Дамјановић, Татјана Станојковић 39

3D tumor models in cancer research
Marija Đorđić Crnogorac, Ivana Matić, Ana Damjanović, Tatjana Stanojković 40

Фармаколошка испитивања новосинтетисаних рутенијумских комплекса са биоактивним лигандима – потенцијал антитуморског дејства *in vitro*
Маријана Павловић, Невенка Глигоријевић, Сандра Аранђеловић, Сања Гргурић-Шипка, Синиша Радуловић 41

Pharmacological evaluation of novel ruthenium complexes with bioactive ligands as potential anticancer agents *in vitro*
Marijana Pavlovic, Nevenka Gligorijevic, Sandra Arandjelovic, Sanja Grguric-Sipka, Sinisa Radulovic 43

Снижена цитотоксичност и експресија активационих рецептора NK ћелија у болесника са локализованим меланомом високог ризика

Катарина Мирјачић Мартиновић,[1] Ана Вулетић,[1] Радан Џодић,[1,2] Владимир Јуришић,[3] Зорка Миловановић,[1] Ана Кривокућа,[1] Гордана Коњевић,[1,2]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; [2] Медицински факултет Универзитета у Београду, Србија; [3] Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија

Увод: Болесници оболели од меланома у клиничком стадијуму II имају повећани ризик од појаве метастаза. Познато је да NK ћелије имају способност да убијају ћелије меланома.

Циљ: У овом раду одређивана је цитотоксичност и експресија активационих и инхибиторних рецептора NK ћелија у болесника са локализованим меланомом високог ризика од појаве метастаза у клиничком стадијуму IIB и IIC у односу на пацијенте са ниским ризиком у стадијуму IA и IB.

Методе: Анализиране су функционалне и имунофенотипске карактеристике нетретираних и цитокинима 18h in vitro третираних мононуклеарних ћелија периферне крви (МНЋПК) болесника са меланомом.

Резултати: Болесници у стадијумима IIB-C у поређењу са пацијентима у стадијумима IA-B нису само имали статистички значајно нижу цитотоксичност NK ћелија, већ и снижену експресију активационих рецептора, NKG2D и CD161, што би се могло довести у везу са нађеним повишеним нивоом имуносупресорних молекула, *TGF-β1* и *VEGFA*, у МНЋПК ових пацијената. Такође, IFN-α, IL-2 и IL-12, појединачно, као и IL-12 и IL-18 у комбинацији статистички значајно повећавају цитотоксичност NK ћелија у обе групе пацијената. Супротно резултатима добијеним за пацијенте са високим

ризиком од појаве метастаза, болесници са ниским ризиком имају статистички значајно повећање експресије NKG2D и CD161 рецептора после *in vitro* третмана IFN-α. Иако IL-2 повећава експресију NKG2D рецептора у обе испитиване групе, ово повећање је статистички значајно мање код меланома високог ризика.

Закључак: У терапијске сврхе стимулаторни цитокини могли би се комбиновати са инхибиторима имуносупресорних фактора као што су TGF-β1 и VEGFA како би се повећала цитотоксичност NK ћелија у пацијената са локализованим меланомом високог ризика од појаве метастаза.

Кључне речи: NK ћелије, болесници са локализованим меланомом високог ризика, TGF-β1/VEGFA, стимулаторни цитокини

Impaired NK cell cytotoxicity and activating receptors expression in high-risk localized melanoma patients

Katarina Mirjačić Martinović,[1] Ana Vuletić,[1] Radan Džodić,[1,2] Vladimir Jurišić,[3] Zorka Milovanović,[1] Ana Krivokuća,[1] Gordana Konjević[1,2]

[1] Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [2] School of Medicine, University of Belgrade, Serbia; [3] Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia

Introduction: Melanoma patients in Stage II have the risk for regional and *distant metastases*. However, it is known that melanoma cells are susceptible to NK cell-mediated lysis.

Aim: In this study it was of interest to analyze NK cell cytotoxicity and the expression of various activating and inhibitory receptors in high-risk localized melanoma patients in Stage IIB and IIC compared to patients with low risk in Stage IA and IB.

Methods: Native and 18h cytokine *in vitro* treated peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were used for functional and phenotypic analyses.

Results: Stage IIB-C patients compared to patients in Stage IA-B not only had significantly decreased NK cell activity, but also had decreased expression of activating NKG2D and CD161 receptors on NK cells, that could be in association with increased level of immunosuppressive molecules, *TGF-β1* and *VEGFA*, in their lymphocytes. Furthermore, IFN-α, IL-2 and IL-12 alone or IL-12 and IL-18 in combination significantly induced NK cell activity in both investigated groups of melanoma patients. Contrary to high-risk patients, patients with low risk had significant increase in the expression of NKG2D and CD161 recep-

tors after *in vitro* treatment with IFN-α. Although IL-2 induced the expression of NKG2D in both groups of patients, this increase was significantly lower in high-risk melanoma patients.

Conclusion: NK cell activating cytokines could be combined with the inhibitors of immunosuppressive factors such as TGF-β1 and VEGFA in *therapeutic purposes* to improve NK cell-mediated anti-tumor effect in high-risk localized melanoma patients.

Key words: NK cells, high-risk localized melanoma patients, TGF-β1/VEGFA, stimulatory cytokines

Клиничко-патолошки и генетички прогностички фактори код неуроендокриних карциноидних тумора плућа

Милена Чавић[1], Марта Велиновић[2], Драгана Јовановић[2], Весна Шкодрић Трифуновић[2], Душица Гавриловић[1], Јелена Стојшић[3], Радмила Јанковић[1]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; [2] Клиника за плућне болести, Клинички центар Србије, Београд; [3] Служба за патологију, Клинички центар Србије, Београд

Увод: Неуроендокрини тумори плућа (НЕТ) укључују типичне карциноиде (ТС), атипичне карциноиде (АС), крупноћелијске НЕ карциноме, и ситноћелијске карциноме, са различитим клиничко-патолошким профилима и релативним степенима малигнитета[1]. Иако су разлике између карцинома ниског и високог степена познати, прецизне разлике између ТС и АС нису јасно дефинисане[2,3]. ТС и АС могу да доведу до метастаза у регионалним лимфним чворовима, као и удаљене метастазе (5-20% за ТС и 30-40% за АС) што узрокује лошију 5-годишњу и 10-годишњу прогнозу[4,5]. Стога је веома важно да се дефинишу нови прогностички и предиктивни биомаркери за терапију ових тумора.

Циљ: Циљ овог истраживања је био да се испитају односи између карактеристика пацијената (године, пол), патолошког (pTNM) и клиничког стејџинга, патохистолошког типа (РН) и третмана (тип операције) са нивоима експресије гена *IGF-1R, ERCC1, Bax, p53* и *Bcl2*, као и њихов утицај на укупно преживљавање (ОС).

Методе: FFPE узорци 52 НЕТ пацијента (26 ТС и 26 АС) су укључени у ово истраживање, са средњим временом праћења од 93,54 (1,12 - 236,6) месеци. ТС група се састојала од 15 жена и 11 мушкараца, опсег година 17-75 (медија-

на 50), а АС група је имала 12 жена и 14 мушкараца, опсег година 29-72 (медијана 53). Укупно преживљавање је дефинисано као време од операције до смртног исхода. Нивои експресије гена су одређени квантитативним RT-PCR-ом. Коришћене су следеће статистичке методе: *Wilcoxon's rank sum test, Pearson's Chi-squared Test, Fisher's exact test, Log-rank test, cox regression and receiver operating characteristic analysis*, са значајношћу од p<0.05.

Резултати: Краће OS је уочено код пацијената са T3 (у поређењу са T1 и T2; p<0.01) и позитивним нодусима (N1+N2) (у поређењу са N0; p<0.01). Пацијенти са стадијумом III тумора су имали значајно краће OS у поређењу са пацијентима са стадијумом I (p=0.01). Пацијенти који су имали пнеумонектомију као тип операције су имали лошије OS у поређењу са лобектомијом или билобектомијом, али боље OS у поређењу са процедурама за спашавање плућа (p= 0.01 у оба случаја). Пацијенти са АС су имали краће OS у поређењу са ТС (p= 0.02). Ниво експресије гена *Bcl2* и однос *Bcl2/Bax* су имали дискриминишући потенцијал за РН тип тумора (АС наспрам ТС, ROC *cut-off* вредности 0.1451 и 0.3015, респективно), али без статистички значајног утицаја на OS. Средње OS је било краће у групи са вишим односом *Bcl2/Bax* (82,4 месеца наспрам 137,4 месеци), али без статистичке значајности (p= 0.15).

Закључак. У пацијената са плућним НЕТ, мањи примарни тумор, одсуство позитивних лимфних чворова и ТС тип тумора доприносе дужем OS. Експресија *Bcl2* и однос *Bcl2/Bax* могу бити вредни независни дијагностички параметри код плућних карциноида. Терапијски приступи који атенуирају *Bcl2* или активирају *Bax* могу се показати корисним код плућних НЕТ.

Кључне речи: апоптоза, Bcl2, Bax, плућни карциноид

Clinicopathological and genetic prognostic factors in lung neuroendocrine carcinoid tumors

Milena Cavic[1], Marta Velinovic[2], Dragana Jovanovic[2], Vesna Skodric Trifunovic[2], Dusica Gavrilovic[1], Jelena Stojsic[3], Radmila Jankovic[1]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [2] Clinic for Pulmonary Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade; [3] Service of Pathology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Background: Neuroendocrine lung tumors (NET) include typical carcinoids (TC), atypical carcinoids (AC), large cell NE carcinoma and small-cell carcinoma, with different clinicopathological profiles and relative grades of malignancy[1].

Although differences between low and high grade carcinomas are recognized, precise differences and behavior of TC and AC have not been clearly defined[2,3]. TC and AC can give regional lymph node or distant metastasis (5-20% of TC and 30-40% of AC) which leads to poorer 5-year and 10-year prognosis[4,5]. Thus, it is of great importance to define new prognostic and predictive biomarkers for standard therapy of these tumors.

Aim: The aim of this study was to investigate the relations between characteristics of the patients (age, gender), pathological (pTNM) and clinical staging and pathohistological (PH) type, treatment (type of surgery) and levels of gene expressions (*IGF-1R*, *ERCC1*, *Bax*, *p53* and *Bcl2*), as well as their influence on overall survival (OS).

Methods: 52 patient FFPE samples (26 TC and 26 AC) were included in this study, with median follow up period of 93.54 (1.12-236.6) months. The TC group consisted of 15 females and 11 males, age range 17-75 (median 50), and the AC group comprised 12 females and 14 males, age range 29-72 (median 53). Overall survival was defined as time from surgery to death from any cause. Evaluation of gene expression was performed by qRT-PCR. Statistical analysis was performed using Wilcoxon's rank sum test, Pearson's Chi-squared Test, Fisher's exact test, Log-rank test, cox regression and receiver operating characteristic analysis, with significance set at $p<0.05$.

Results: Shorter OS was observed in patients with T3 stage (compared to T1 and T2 stage; $p<0.01$) and nodal involvement (N1+N2) (compared with N0; $p<0.01$). Patients with stage III had a statistically significant shorter OS compared to patients with stage I ($p=0.01$). Patients with pneumonectomy as a type of operation had worse OS compared to lobectomy or bilobectomy, but better OS compared to lung sparing procedures ($p= 0.01$ for both cases). Patients with AC had shorter OS compared to TC ($p= 0.02$). *Bcl2* mRNA level and *Bcl2/Bax* ratio were found to have a potential for discrimination of the PH type of tumor (AC vs TC, ROC cut-off values 0.1451 and 0.3015, respectively), but without statistically significant impact on OS. Median OS was worse in the group with a higher *Bcl2/Bax* ratio (82.4 months *vs* 137.4 months), but without statistically significance ($p= 0.15$).

Conclusions: In lung NET patients, smaller primary tumor, absence of positive lymph nodes, and TC type of tumor predicted longer OS. *Bcl2* expression and *Bcl2/Bax* ratio might be valuable as independent diagnostic parametars in lung carcinoids. Therapeutic approaches using the attenuation of Bcl2 or upregulation of Bax might prove useful in lung NETs.

Keywords: apoptosis, Bcl2, Bax, lung carcinoid

References:

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. (Eds). World Health Organization classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon, France, 2015.
2. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23(supl 7):vii120-vii123.
3. Phan AT, Oberg K, Choi J, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). Pancreas 2010; 39:784-98.
4. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. J Thorac Oncol 2017; 12(3):425-36.
5. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recomendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoid. Ann Oncol 2015; 26(8):1604-20.

Испитивање учесталости и значаја средње пенетрабилних гена у карциномима дојке и јајника у Србији

Ана Кривокућа, Мирјана Бранковић-Магић

Одељење за експерименталну онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије

Од краја двадесетог века када су *BRCA1* и *BRCA2* гени откривени, постало је јасно да ће генетичко тестирање донети значајне помаке у клиничкој медицини. Скорашњи технолошки напредак омогућио је детаљнији приступ испитивањима наследних канцерских синдрома. Нова истраживања показала су постојање већег броја генетичких варијанти са различитим утицајем на ризик за настанак карцинома. На основу доприноса ризику за карцином дојке и јајника гене делимо у три групе: високо ризични (релативни ризик већи од 5), гени средњег ризика (релативни ризик 1,5-5) и гени ниског ризика (релативни ризик нижи од 1,5). Поред непосредног клиничког значаја генетичког тестирања у смислу процене ризика и одабира адекватне терапије, утврђивање популационо специфичних мутационих профила изузетно је значајно и у смислу истраживања у

пољу популационе генетике. Мутације утичу на генетичку варијабилност између и унутар популација што даље води еволутивним променама популација.

Од маја 2016. Године, 289 пацијената са карциномом дојке и јајника тестирани су на присуство генетичких варијанти у панелу од 94 гена. У испитивању је коришћен *Nextera DNA Library Preparation Kit* у комбинацији са *TruSight*® Cancer Panel (*Illumina, San Diego, USA*). Нова генерација секвенцирања (НГС) рађена је на *MiSeq Sequencing System (Illumina)* по препоруци произвођача. Класификација детектованих генетичких варијанти рађена је у *Illumina Variant Interpreter* софтверу и *Geneticist Assistant (Soft Genetics)* софтверу. За функционалну и клиничку класификацију коришћене су базе података (*ClinVar, BIC, HGMD, BRCAShare, LOVD*) као и доступни литературни подаци. Као што смо и очекивали, детектовали смо значајан број штетних мутација у високо ризичним генима *BRCA1* (30/289), *BRCA2* (11/289) и *PALB2* (9/289). Међутим, пронашли смо и штетне мутације у *ATM* (2/289), *CHEK2* (8/289), *NBN* (4/289), *RET* (8/289), *PRF1* (17/289), *BRIP1* (2/289), *MUTYH* (2/289), *RAD51C* (2/289) и *TP53* (1/289) генима. Варијанте непознатог клиничког значаја детектовали смо у *BRCA2*, *ATM*, *PMS2*, *NBN* и *PALB2* генима.

Обзиром на динамичан систем нових технологија секвенцирања, константно постоје изазови у одређивању секвенце генома или егзома. Поред комплексности прецизног утврђивања редоследа нуклеотида у ДНК, даља интерпретација генетичких варијанти као и утврђивање њихове асоцијације са клиничким фенотипом постало је изазовније него икад. Популационе студије генетичке варијабилности помажу у одређивању реалне учесталости гена одговорних за настанак канцера и код здравих и код болесних особа што омогућава увођење адекватних клиничких препорука. Да би се у потпуности искористио потенцијал нових технологија неопходно је уложити средства у биоинформатичку инфраструктуру као и у адекватну обуку стручног кадра. Потребе клиничке генетике су још веће јер адекватна обрада узорака пацијената даје јаснији увид у основу наслеђа, као и интерпретације узрока настанка обољења и даљег лечења. Клиничке студије имплементације геномских података могу дати значајне информације о томе на који начин их је могуће имплементирати у ширу клиничку праксу. Овакви резултати могу утицати и на здравствени систем као и на истраживачке институције и начин на који они приступају и регулишу руковање генетичким информацијама.

Кључне речи: биоинформатика, генетичко тестирање, НГС, генски панел

Frequency of intermediate penetrance genes in breast and ovarian cancers in Serbia and complexities in variant annotation using NGS

Ana Krivokuca, Mirjana Brankovic-Magic

Department for Experimental Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Since the end of 20th century when *BRCA1* and *BRCA2* genes were discovered it has become clear that genetic testing will transform the way clinical medicine is practiced. Recent advances in the field of genetics have led to improved understanding of the inherited cancer syndromes and shed the light on the larger number of genetic variations with the smaller effect on cancer risk. All genes that contribute to breast and ovarian cancer can be roughly divided into high penetrance genes (cancer relative risk higher than 5), intermediate penetrance genes (cancer relative risk 1.5-5) and low penetrance genes (cancer relative risk lower than 1.5). Besides immediate clinical implication of genetic testing in terms of risk assessment and therapy selection, determining population specific mutations is important from the research point of view since mutations influence variability in populations and thus enable evolutionary change.

Since May 2016, 289 breast and ovarian cancer patients have been screened for the presence of mutations in 94 gene panel. Nextera DNA Library Preparation Kit in combination with TruSight® Cancer Panel (Illumina, San Diego, USA) was used for the enrichment of the coding sequence and exon/intron boundaries. NGS was performed on MiSeq Sequencing System (Illumina) according to manufacturer's protocol. Classification of detected variations was done through Illumina Variant Interpreter Software (Illumina) and Geneticist Assistant (Soft Genetics). Detected variations were annotated according to the databases (ClinVar, BIC, HGMD, BRCAShare, LOVD) and available published literature. As expected, the majority of the pathogenic mutations were in known *BRCA1* (30/289), *BRCA2* (11/289) and *PALB2* (9/289) genes. However, pathogenic mutations were also detected in *ATM* (2/289), *CHEK2* (8/289), *NBN* (4/289), *RET* (8/289), *PRF1* (17/289), *BRIP1* (2/289), *MUTYH* (2/289), *RAD51C* (2/289) and *TP53* (1/289). Variants of unclassified significance (VUS) were detected in *BRCA2*, *ATM*, *PMS2*, *NBN* and *PALB2*.

Although challenges in unambiguously determining an individual's genome or exome sequence still exist, the downstream interpretation of genet-

ic variations and their association with diverse molecular and disease phenotypes have become more challenging than ever. Studies from diverse populations and genetic variability within the populations are essential to understand the true prevalence of cancer susceptibility genes in both affected and unaffected families so proper clinical guidelines can be introduced. To reach the needs of the genomic research and precision medicine, institutions need to invest in a bioinformatics infrastructure and in personnel trained in both genetics and bioinformatics. The demands in the clinical genetics are even higher since adequate variant interpretation provides deeper insights into the genetic bases of familial diseases and a better understanding of the biological processes underlying disease phenotypes such as cancers. Clinical research studies of the implementation of genomic data can provide valuable lessons on how this data should be managed and incorporated into clinical practice on a larger scale. These also can help in alerting healthcare and research institutions on the scientific and technical challenges of using genomic data.

Keywords: bioinformatics, genetic testing, gene panel, NGS

Цитокини као потенцијални молекуларни биомаркери прогнозе у раном карциному дојке

Јелена Миловановић, Марко Радуловић, Тијана Вујасиновић, Наташа Тодоровић-Раковић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Одељење за експерименталну онкологију

Увод: Хормонски рецептори (ER, PR) су још увек једни од најпоузданијих параметара прогнозе исхода болести и предикције одговора на хормонску терапију у карциному дојке. Највећи проблем у прогнози и предикцији је варијабилност клиничког исхода пацијенткиња и одговора на хормонску терапију. Цитокини су у новије време доста испитивани као потенцијални биомаркери прогнозе и предикције у различитим типовима канцера, с обзиром на њихову индуцибилну експресију у ћелијама тумора и микросредини тумора, и сходно томе њиховим потенцијалним улогама у расту и прогресији тумора. Прогностички значај потенцијалних биомаркера се најбоље процењује праћењем тока болести који није био прекидан адјувантном (постоперативном) терапијом, о чему има врло мало ли-

тературних података с обзиром да се у савременој клиничкој пракси свим пацијенткињама даје неки облик адјувантне терапије.

Циљ истраживања је био да се испита прогностички значај одабраних интерлеукина IL1β, IL6, IL8, IL10, IL17A и интерферона IFNγ у раном карциному дојке.

Материјал и методе: У студију је било укључено 135 пацијенткиња са примарним карциномом дојке дијагностификованим 1993. године, које нису примале адјувантну терапију на основу повољних клиничко-патолошких параметара (негативни нодални статус), према тада важећем протоколу. За одређивање експресије цитокина на нивоу интратуморске иРНК real-time qPCR методом било је неопходно: изоловати укупну РНК из узорака ткива тумора, измерити квалитет и концентрације изоловане РНК, урадити реверзну транскрипцију, одабрати ендогене контроле и извршити селекцију узорака за qPCR. Концентрације цитокина на нивоу протеина су одређиване у цитосолној фракцији хомогената ткива тумора ELISA есејем.

Резултати: На основу AUC статистичког теста као најстрожијег критеријума, ниједан од цитокина није показао прогностички значај у току целокупног периода праћења тока болести (0-14 година). Интересантно је да се поделом периода праћења, IL1β иРНК показала као маркер добре прогнозе у току првих 7 година (p=0.007, AUC=0.2) а као маркер лоше прогнозе од 7. до 14. године праћења (p=0.008, AUC=0.8). На основу Cox регресионе анализе, IL17A иРНК се показала као маркер добре прогнозе у току првих 7 година (p=0.001, HR=0.04); од 7. до 14. године праћења IL10 иРНК се показала као маркер добре прогнозе а IL6 иРНК као маркер лоше прогнозе (p=0.001, HR=0.04; p=0.001, HR=22.8; респективно). Мултиваријантна Cox анализа је показала да су IL1β иРНК и IL8 иРНК независни маркери лоше прогнозе (p=0.005, k=1.4; p=0.005, k=1.5; респективно) а Log-rank анализа да је IL8 протеин маркер лоше прогнозе (p<0.001) у току целокупног периода праћења тока болести. На основу AUC теста, ни IFNγ иРНК ни протеин нису показали прогностички значај у току целокупног периода праћења, али се поделом периода праћења IFNγ иРНК показала као маркер добре прогнозе у току првих 7 година (p=0.03, AUC=0.3) док се IFNγ протеин показао као маркер лоше прогнозе од 7. до 14. године праћења (p=0.01, AUC=0.7). Значајне корелације између концентрација хормонских рецептора и цитокина (p<0.001, k=-0.4 за ER и IL6; p<0.001, k=0.5 за ER и IL8; p=0.03, k=-0.23 за ER и IL10; p=0.002 и k=-0.36 за ER и IL17A) указују да би експресија цитокина могла бити хормонски регулисана.

Закључак: Од испитиваних цитокина, IL1β, IL8 и IFNγ су се показали као најзначајнији потенцијални прогностички биомаркери у раном (N0) карциному дојке. За потврду резултата су неопходна даља истраживања на већем броју пацијенткиња.

Кључне речи: карцином дојке, прогноза, интерлеукин;

Cytokines as potential prognostic molecular biomarkers in early breast cancer

Jelena Milovanović, Marko Radulović, Tijana Vujasinović, Nataša Todorović-Raković

Institute of oncology and radiology of Serbia, Department of experimental oncology

Background: Hormone receptors (ER, PR) are among the most reliable prognostic parameters of disease outcome as well as predictive parameters of response to hormonal therapy in breast cancer. The main problem is still variability of the clinical outcome of patients and the response to hormonal therapy. Cytokines have been extensively examined lately as potential prognostic and predictive biomarkers in different cancer types, considering their inducible expression in tumor cells and microenvironment, and therefore their potential roles in tumor growth and progression. The best way to evaluate the prognostic significance of potential biomarkers is by following the course of the disease that hadn't been interrupted by adjuvant (postoperative) therapy. Very few literature data is available regarding this issue as some kind of adjuvant therapy is given to all patients nowadays.

The aim of the study was to evaluate the prognostic significance of selected interleukins IL1β, IL6, IL8, IL10, IL17A and interferone IFNγ in early breast cancer.

Material and methods: The study included 135 primary breast cancer patients diagnosed in 1993., that did not receive adjuvant therapy due to favorable clinicopathological parameters (negative nodal status), according to valid protocol at that time. To determine intratumoral mRNA expression of cytokines by real-time qPCR method, it was necessary to: isolate total RNA from tumor tissue samples, measure the quality and concentrations of isolated RNA, perform reverse transcription, select endogenous controls and perform sample selection for qPCR. Cytokine protein expression was determined in cytosolic fraction of tumor tissue homogenates by ELISA.

Results: By the AUC statistical test as the most stringent criteria, none of the cytokines associated significantly with metastasis outcome over the entire follow-up period (0-14 years). Interestingly, separation of the follow-up period revealed that the prognostic efiect of IL1β mRNA shifted during follow-up from good prognosis in the first seven years (p=0.007, AUC=0.2) to bad prognosis thereafter (p=0.008, AUC=0.8). By the less stringent criteria of Cox regression analysis, IL17A mRNA associated with good prognosis in the first 7 years (p=0.001, HR=0.04); from 7 to 14 years IL10 mRNA associated with good and IL6 mRNA with poor prognosis (p=0.001, HR=0.04; p=0.001, HR=22.8; respectively). Multivariate Cox analysis identified IL1β iRNK and IL8 iRNK as independent biomarkers of poor prognosis (p=0.005, k=1.4; p=0.005, k=1.5; respectively) and Log-rank analysis found the poor prognostic performance of IL8 protein (p<0.001) over the entire follow-up. Neither IFNγ mRNA nor protein was significantly associated with metastasis outcome over the entire follow-up by AUC. However, separation of the follow-up period revealed that the prognostic association of IFNγ shifted from good prognostic performance of IFNγ mRNA in the first 7 years (p=0.03, AUC=0.3) to bad prognosis of IFNγ protein thereafter (p=0.01, AUC=0.7). Significant correlations between levels of hormone receptors and cytokines (p<0.001, k=-0.4 for ER and IL6; p<0.001, k=0.5 for ER and IL8; p=0.03, k=-0.23 for ER and IL10; p=0.002, k=-0.36 for ER and IL17A) indicated that cytokine expression could be hormonally regulated.

Conclusion: Among the examined cytokines, IL1β, IL8 and IFNγ were the most significant as potential prognostic biomarkers in early (N0) breast cancer. In order to confirm our results, further research is needed that would include larger number of patients.

Keywords: breast cancer, prognosis, interleukin;

References:

1. Todorović-Raković N, Radulovic M, Vujasinović T, Milovanović J, Nikolić-Vukosavljević D. The time-dependent prognostic value of intratumoral cytokine expression profiles in a natural course of primary breast cancer with a long-term follow-up. Cytokine 2018; 102: 12-17.
2. Todorović-Raković N, Radulovic M, Vujasinović T, Milovanović J, Nikolić-Vukosavljević D. The prognostic time dependence of intra-tumoural IFNγ mRNA and protein in patients with breast cancer followed for 14 years after surgery and radiotherapy, without subsequent systemic therapy. European Cytokine Network 2017; 28: 151-156.
3. Milovanović J, Todorović-Raković N, Abu Rabi Z, Vujasinovic T. Interleukin 8 in progression of hormone dependent early breast cancer. Journal of Biosciences 2017; 42: 265-274.
4. Milovanović J, Todorović-Raković N, Abu Rabi Z. The prognostic role of interleukin-8 (IL-8) and matrix metalloproteinase -2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in node-negative untreated breast cancer patients. Journal of BUON 2013; 18: 866-873.

3Д туморски модели у истраживању канцера

Марија Ђорђић Црногорац, Ивана Матић, Ана Дамјановић, Татјана Станојковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

3Д туморски модели постају веома битни системи у истраживању канцера, као и у претклиничким испитивањима антитуморских агенаса. Употреба 3Д модела у биологији канцера и скринингу нових лекова допринела је релевантнијим резултатима и привукла велику пажњу због параметара који не могу бити тестирани коришћењем 2Д система ћелијских култура. Разлог томе је што 3Д модели најприближније имитирају комплексност туморске микросредине.

У истраживању канцера данас се користе различити 3Д модели, као што су вишеслојни ћелијски модел, модел ћелијских култура уграђених у матрикс, биореактори од шупљих влакана, ex vivo културе и мултицелуларни сфероиди.

Најзаступљенији модел је модел мултицелуларних сфероида који се може формирати спонтаном агрегацијом ћелија у култури или култивисањем ћелија на одређеном супстрату као што је агар. Неке од метода којим се успоставља модел мултицелуларних сфероида су *hanging drop* културе, културе ћелија на неадхезивним подлогама, *spinner flask* културе, *scaffold-based* системи култура, као и методе засноване на микрочестицама.

Карактеристике модела сфероида које га чине добрим за истраживање канцера су: добро дефинисана геометрија за одређивање одговора на антитуморске агенсе; могућност испитивања инвазивности и метастазирања; могућност култивисања туморских ћелија заједно са нетрансформисаним ћелијама; могућност праћења хипоксије, некрозе, ангиогенезе, ћелијске адхезије, као и међућелијских интеракција и интеракција туморских ћелија са елементима екстраћелијског матрикса. Овакви модели имају способност да сами формирају свој екстраћелијски матрикс.

Упоредна испитивања дејства различитих антитуморских агенаса, радиотерапије, затим сигналних путева, као и нивоа експресије гена и протеина на 2Д и 3Д моделима показала су постојање знатних разлика како у одговору на антитуморске агенсе и радиотерапију, тако и у експресији испитиваних гена и протеина. Иако 3Д модели свакако приказују релевантнију слику због физиолошке сличности in vivo туморској микросре-

дини, упоредна испитивања могу бити од велике користи приликом одређивања механизма дејства антитуморских агенаса или одлуке о одабиру гена који би се даље испитивали.

У истраживању канцера, посебно у области испитивања нових антитуморских агенаса и канцер стем ћелија, 3Д модели показују јединствене предности у односу на 2Д моделе. Оптимизовање 3Д модела за откриће нових ефикаснијих антитуморских агенаса у третману канцера представљају један од главних циљева у будућим истраживањима у онкологији.

Кључне речи: 3Д туморски модели, сфероиди, антитуморски агенси

3D tumor models in cancer research

Marija Đorđić Crnogorac, Ivana Matić, Ana Damjanović, Tatjana Stanojković

Institute of Oncology and Radiology of Serbia

3D tumor models are becoming very important systems in cancer research, as well as in preclinical testing of antitumor agents. The use of 3D models in cancer biology research and drug screening has contributed to more relevant results and has attracted great attention due to parameters that can not be tested using 2D cell culture systems. The reason is that 3D models most closely imitate the complexity of the tumor microenviroment.

Various 3D models are used today in cancer research, such as cellular multilayers, matrix embedding cultures, hollow fiber bioreactor, *ex vivo* cultures and multicellular spheroids.

The most commonly used model is a multicellular spheroid model that can be formed by spontaneous aggregation of cells in culture or seeding cells on a particular substrate such as agar. Some of the methods for creating multicellular spheroids are hanging drop culture, nonadherent surfaces, spinner flask culture, scaffold-based culture systems, and microparticles-based methods.

Features of the spheroid model that make it good for cancer research are: well-defined geometry for determining the response to antitumor agents; the ability to examine invasiveness and metastasis; the possibility of cultivating tumor cells together with non-transformed cells; the possibility of monitoring hypoxia, necrosis, angiogenesis, cell adhesion, as well as intercellular interactions and tumor cell interactions with elements of the extracellu-

lar matrix. Spheroids have the ability to form their extracellular matrix themselves.

Comparative studies of the effects of various antitumor agents, radiotherapy, signal pathways, and levels of expression of genes and proteins on 2D and 3D models have shown the existence of significant differences both in response to anti-tumor agents and radiotherapy, as well as in the expression of the investigated genes and proteins. Although 3D models certainly exhibit a more relevant image due to the physiological similarity to *in vivo* tumor microenvironment, comparative studies can be of great usefulness in determining the mechanism of action of antitumor agents or choosing the genes to be further investigated.

In the area of cancer research, especially in the field **o**f drug screening and cancer stem cells research, 3D models show unique advantages compared to 2D models. Optimizing 3D models for discovery of new more effective antitumor agents in cancer treatment are one of the main goals of future research in oncology.

Key words: 3D tumor models, spheroids, antitumor agents

Фармаколошка испитивања новосинтетисаних рутенијумских комплекса са биоактивним лигандима – потенцијал антитуморског дејства *in vitro*

Маријана Павловић,[1] Невенка Глигоријевић,[1] Сандра Аранђеловић,[2] Сања Гргурић-Шипка,[1] Синиша Радуловић

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија
[2] Хемијски факултет, Универзитет у Београду, Србија

Апстракт: Током протеклих четрдесет година од како је цисплатина укључена као терапеутик за бројне типове канцера, медицински хемичари континуирано раде на дизајну и синтези мање токсичних антиканцерских агенаса базираних на металима, са редукованим нежељеним дејставима и већом селективношћу за ћелије канцера[1]. Поред једињења платине, појавили су се терапеутици базирани на рутенијуму који показују другачију активност према ћелијама канцера и поседују биолошка својства која их чине погодним за примену хемиотерапијом. Једињења рутенијума се могу наћи у више оксидативних стања, имају спору кинетику измене лиганада и способност да везују гвожђе и на тај начин интерагују са био-

молекулима[2]. Неколико једињења рутенијума је већ ушло у клиничке студије[3]. У овом раду ће бити приказани сумирани резултати *in vitro* биолошке активности четири различите фамилије рутенијумских комплекса: 1) рутенијум(III) комплекси са бидентатном анјонском Шифовом базом пореклом од субституисаног 5-салицилалдехида и алкиламина, 2) рутенијум (II)-арен комплекси кооординисани за нестероидне анти-инфламаторне лекове (НСАИЛ), 3) рутенијум(II)-арен комплекси кооординисани за ароматичне ДНК интеркалирајуће лиганде и 4) рутенијум(II)-арен комплекси кооординисани за аналоге инхибитора поли(АДП-рибоза) полимеразе-1 (ПАРП). *In vitro* цитотоксичност комплекса је одређена МТТ есејем на панелу од шест хуманих канцерских и на једној нормалној ћелијској линији. За даља испитивања механизама који су основи активности ових комплекса, одабран је по један рутенијумски комплекс из сваке групе који је показао најбољи однос између цитотоксичности и цитоселективности према одређеној канцерској ћелијској линији. Ћелије карцинома дојке МДА-МБ-231 су се показале најсензитивнијом на дејство рутенијум(III) комплекса Ц1 ($Na[RuLCl_2]$, L=N-пропил-5-хлоросалицилиденимин) ($ИЦ_{50}$=1,62 μM)) из групе од четири синтетисана комплекса, са сензитивношћу десет пута већом него на цисплатину. Индекс селективности за МДА-МБ-231 ћелије је био 8,41. Анализа ефеката комплекса Ц1 на прогресију ћелијског циклуса проточном цитометријом је открила да се 20% ћелија сакупља у суб-Г1 региону. Бојење акридин оранж/етидијум бромидом је показало потенцијал комплекса Ц1 да изазове апоптозу ћелија у одређеној мери, као и да се неповратно везује за ћелијске структуре путем интеракције са реактивним кисеоничним врстама након интензивне акумулације у ћелији. Биолошки ефекти „комби-молекула" базираних на рутенијум(II)-арен комплексима координисаним за лек индометацин (Хиндо, НСАИЛ) су, такође, испитани на МДА-МБ-231 ћелијама[4]. Иако сам слабо активан, Хиндо је значајно допринео цитотоксичности својих комплекса $K[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-цимен})(индо)Cl_2]$ (Ц**1**) и $K[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-толуен})(индо)Cl_2]$ (Ц2) ($ИЦ_{50}\approx$20 μM). Ћелије заустављене у С фази ћелијског циклуса, подлежу процесу ћелијске смрти и сакупљају се у суб-Г1 фази, указујући на ДНК-везујућа својства ових комплекса праћена оштећењем или заустављањем репликације ДНК. Комплекси испољавају сложене цитотоксичне ефекте, вероватно покренуте ослобађањем реактивних кисеоничних врста и последичном активацијом механизама ћелијске смрти. Комплекс Ц2 ($[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-цимен})LCl]PF_6$, L=пиридо[2',3':5,6]пиразино[2,3-f][1,10]фенантролин) из групе испитиваних рутенијум(II)-арен комплекса са везаним ароматичним ДНК-интера-

гујућим лигандима[5], испољио је специфичну активност према А375 ћелијама меланома. Упркос добијеној микромоларној $ИЦ_{50}$ вредности од 15,78 μМ, Ц2 је показао умерену цитостатичну активност без покретања механизама ћелијске смрти и приближно подједнаку акумулацију у мембранској и цитоплазматској фракцији ћелија. У 3Д моделу А375 ћелија, Ц2 је испољио осам пута нижу цитотоксичност и способност да редукује величину туморске сфероиде. Структурне разлике између испитиваних рутенијумских комплекса значајно утичу на њихове биолошке активности. Резултати наше студије указују на потребу за додатним фармаколошким оптимизацијама ових потенцијалних кандидата за терапију тумора. Даља истраживања у нашој лабораторији су тренутно усмерена ка новој групи „рутенијум(II)-ПАРП ихибитор конјугата" који представљају нове потенцијалне мулти-функционалне органорутенијумске антиканцерске терапеутике[6].

Кључне речи: рутенијум(II)-арен комплекс, рутенијум(III) комплекс, антиканцерски терапеутик, биоактивни лиганд

Pharmacological evaluation of novel ruthenium complexes with bioactive ligands as potential anticancer agents *in vitro*

Marijana Pavlovic,[1] Nevenka Gligorijevic,[1] Sandra Arandjelovic,[2] Sanja Grguric-Sipka, [1] Sinisa Radulovic

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

Abstract: Forty years after the approval of cisplatin as anticancer drug, medicinal chemists perform investigations regarding design and synthesis of the less toxic metal-based anticancer agents, with fewer side-effects and greater cytoselectivity[1]. Among non-platinum compounds, ruthenium-based metallotherapeutics arose as promising candidates with acceptable biological properties for chemotherapy and different mode of action. Ruthenium compounds possess multiple accessible oxidation states, slow ligand exchange kinetics and have an ability to mimic iron in binding to biologic molecules[2]. Active research led to ruthenium therapeutics entering clinical trials[3]. We report/summarize the results of *in vitro* biological activities of the four different "families" of ruthenium complexes: 1) ruthenium(III) complexes with

bidentate anionic Schiff's bases derived from 5-substitued salicylaldehyde and alkylamine, 2) ruthenium(II)-arene complexes coordinated to the non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), 3) ruthenium(II)-arene complexes coordinated to the aromatic ligands serving as DNA intercalating agents and 4) ruthenium(II)-arene complexes coordinated to the analogs of inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP). *In vitro* cytotoxicity of complexes was determined on panel of six human cancer cell lines and one human non-tumor cell line using MTT assay. For further examination of molecular mechanisms underlying their activity, we selected from each group one ruthenium complex that showed the best cytotoxicity/cytoselectivity ratio toward particular cancer cells. MDA-MB-231 breast cancer cells showed highest sensitivity to ruthenium(III) complex **C1** ($Na[RuLCl_2]$, L=N-propyl-5-chlorosalicylideneimine) (IC_{50}=1.62 μM) from the group of four synthesized, and was ten times higher than to cisplatin. Selectivity index for the MDA-MB-231 cells was 8.41. Flow cytometry analysis of the **C1** effects on cell cycle progression, revealed 20% cells accumulation in sub-G1 region. Acridine orange/ethidium bromide study demonstrated presuming potential of **C1** for apoptosis induction to certain extent, followed by the time-depended increase of the necrotic changes. Reactive oxygen species (ROS) scavenging activity and ability to accumulate in cells more efficiently, comparing to cisplatin, imply strong and irreversible **C1** binding to cellular structures. MDA-MB-231 cells were further screened for biological effects of the ruthenium-based "combi-molecules" with active drug indomethacin (Hindo, NSAID) as ligand[4]. Hindo enhanced cytotoxicity of the resulting complexes $K[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(indo)Cl_2]$ (**C1**) and $K[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-toluene})(indo)Cl_2]$ (**C3**) ($IC_{50}\approx$20 μM), despite having poor activity itself. Cells that could not progress through S phase of cell cycle, entered cell death and accumulated in sub-G1 phase, displaying DNA-binding properties of these complexes leading to damage of DNA or DNA replication arrest. Complexes exhibited multi-layer cytotoxic effects, possibly triggered by ROS release and afterwards by induction of cell death. Complex **C2** ($[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})Cl]PF_6$, L=pyrido [2',3':5,6] pyrazino[2,3-f][1,10]phenanthroline) from the group of investigated ruthenium(II)-arene complexes with bounded aromatic DNA-interacting ligands[5], displayed distinguish and more specific type of action in A375 melanoma cells. Despite determined micromolar IC_{50} value of 15.78 μM, **C2** revealed moderate cytostatic activity without triggering cell death and approximately equal accumulation in the membrane and cytoplasmic cell fraction. In A375 3D model, **C2** showed 8-times lower cytotoxicity and tumor spheroids reduction ability. Structure variations of investigated

ruthenium complexes significantly influenced their bioactivities. The results of our study suggest need for additional pharmacological optimizations of these drug candidates. Further investigations in our laboratory are directed toward the group of ruthenium(II)-PARP inhibitor conjugates emerged as novel multi-functional organoruthenium anticancer agents[6].

Keywords: ruthenium(II)-arene complex, ruthenium(III) complex, anticancer drug, bioactive ligand

References:

1. Pal M, Nandi U, Mukherjee D. Detailed account on activation mechanisms of ruthenium coordination complexes and their role as antineoplastic agents. Eur J Med Chem. 2018. 150:419-445.
2. Antonarakis ES, Emadi A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? Cancer Chemother Pharmacol. 2010. 66:1–9.
3. Thota S, Rodrigues DA, Crans DC, Barreiro EJ. Ru(II) Compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics? J Med Chem. 2018. 61(14):5805-5821.
4. Tadić A, Poljarević J, Krstić M, Kajzerberger M, Aranđelović S, Radulović S, Kakoulidou C, Papadopoulos AN, Psomas G, Grgurić-Šipka S. Ruthenium-arene complexes with NSAIDs: Synthesis, characterization and bioactivity. New J. Chem. 2018; 42 (4): 3001-3019.
5. Nikolic S, Rangasamy L, Gligorijevic N, Arandelovic S, Radulovic S, Gasser G, Grguric-Sipka S. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel Ru(II)-arene complexes containing intercalating ligands. J InorgBiochem. 2016. 160:156-165.
6. Wang Z, Qian H, Yiu SM, Sun J, Zhu G. multi-targeted organometallic ruthenium(II)-arene anticancer complexes bearing inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1: A strategy to improve cytotoxicity. 2014. 131:47-55.

ВИРУСИ КАО УЗРОЧНИЦИ МАЛИГНИХ БОЛЕСТИ
VIRUSES AND CANCER

Вируси као узрочници малигних болести
Зоран Томашевић 49

Viruses as the causative agents of malignant diseases
Zoran Tomasevic 51

ХПВ и малигне болести
Ана Јовићевић 55

HPV and cancer
Ana Jovicevic 56

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Human Papillomavirus Infection
Ljubica Fustar Preradovic, Radan Dzodic, Nada Santrac 58

HBV/HCV и хепатоцелуларни карцином
Сузана Матковић, Јелена Спасић 59

HBV/HCV and hepatocellular carcinoma
Suzana Matkovic, Jelena Spasic 60

Epstein Barr вирус и хематолошки малигнитети
Мила Пурић 61

Epstein Barr virus and hematologic malignancies
Mila Puric 63

Од новина у молекуларној биологији до превенције и лечења вирусом изазваних канцера
Радмила Јанковић, Емина Малишић 65

From novel insights in molecular biology to prevention and treatment of virus-induced cancers
Radmila Janković, Emina Mališić 66

Вируси као узрочници малигних болести

Зоран Томашевић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Први подаци о удруженост инфекције и карцинома сежу до почетка 20 века, када је запажено да инфекција Shistosoma има улогу у развоју карцинома мокраћне бешике у Египту, да би тек 1964 године био откривен први онковирус, када је Epstein-Barr вирус (ЕБВ) детектован у ћелијама Burkitt лимфома /1/. Данас се зна да је око 20% свих малигнитета удружено са инфективним агенсима, као и да је развој код око 12% карцинома везан за онковирусе. Око 80% свих карцинома узрокованих вирусом настаје у земљама у развоју /2/.

Инфекције онковирусима су честе, али ове инфекције ретко доводе до развоја карцинома. Један или више додатних утицаја неопходни су за онкогенезу, као што су хронична инфламација, мутагени фактори средине, имуносупресија /3/. Поред тога, вируси су једино неопходни у онкогенези Капоси саркома и карцинома цервикса. Онковируси се класификују као директни или индиректни карциногени, иако постоје одређена преклапања. Директни карциногени вируси садрже виралне онкогене који директно доприносе неопластичкој ћелијској трансформацији, док индиректни карциногени узрокују хроничну инфламацију која води онкогеној трансформацији. У онкогене ДНК вирусе спадају ЕБВ, хепатитис Б вирус (ХБВ), хумани папилома вирус (ХПВ), хумани херпесвирус-8 (ХХВ-8) и Merkel cell polyomavirus (МЦПуВ). У онкогене РНК вирусе сврставају се хепатитис Ц вирус (ХЦВ) и хумани Т-ћелијски лимфотропни вирус-1 (ХТЛВ-1).

Вирусни канцери не развијају се акутно након инфекције, већ након 15-40 година. Изузетак је ретка ЕБВ-удружена лимфопролиферативна болест, која се развија кратко након инфекције. У карциномима је вирусна репликација или значајно умањена или не постоји. Вирус егзистира

интрађелијски као огољена нукеинска киселина у форми плазмида, епизома или генома интегрисаног у ћелији /4/.

Хумани Херпесвирус-8: Хумани херпесвирус-8 (ХХВ-8), познат и као Капоси саркома (КС)удружени херпесвирус, припада фамилији херпесвирида. Поред КС, значајан је за развој Б-ћелијске лимфопролиферативне болести; мултицентричне Castleman-ове болести (МЦД) и примарног ефузионог лимфома (ПЕЛ) /5/. Серопреваленца ХХВ-8 креће се између 5% и 20%. Северна Америка, већи део Европе и Азија спадају у регије са ниском ХХВ-8 серопреваленцом (<5%); регије Медитерана, источне Европе, Кариба и средњег Истока имају интермедијарну серопреваленцу (5-20%), док Африка и регија Амазона у Бразилу имају највећу серопреваленцу (>50%). Упркос томе, код малог броја инфицираних особа долази до развоја ХХВ-8 удружених малигнитета /6/. Под највећим ризиком су особе са компромитованим имунским статусом.

ХХВ-8 животни циклус: Као и други херпес вируси, ХХВ-8 животни циклус састоји се из две фазе, латентне инфекције и литичке репликације. Након примарне инфекције, ХХВ-8 егзистира у ћелији у форми епизома. Примарни резервоар вируса чине лимфоцити. Ендотелијалне ћелије представљају секундарно место вирусне латенције, али и примарно инфициране ћелије у Капоси саркому /7/.

У латентној фази ХХВ-8 модулира ћелијске сигналне путеве. Најважнији латентни протеини за патогенезу ХХВ-8 удружених малигнитета су LANA, вирусни Cyclin, вирусни FLICE инхибиторни протеин (v-FLIP), капосин„ као и многе миРНК. ЛАНА је најзначајнији и конзитентно експримиран протеин на свим ХХВ-8 инфицираним туморским ћелијама. То је кључни протеин за одржавање стања латенције ХХВ-8 и за онкогенезу. За разлику од ЕБВ, латентно ХХВ-8 инфициране ћелије не постају бесмртне. Стање латенције има важну улогу у одржавању вирусног генома. Литичка репликација је неопходна за очување, трансмисију и дисеминацију вируса, као и за стварање инфламаторног окружења. Различити спољашњи и унутрашњи фактори, као што су инфламација, хипоксија, оксидативни стрес, епигенетска модификација, као и ко-инфекција са ХИВ, ХСВ, ХХВ-6 и ЦМВ, могу да покрену литичку репликацију вируса /8/. Имунски статус домаћина представља најзначајнији фактор у контроли вирусне реактивације.

ХХВ-8 удружени малигнитети: Капоси саркома (КС) представља мезенхимални тумор ниског градуса који захвата лимфоваскуларни систем. Мадјарски дерматолог Моритз Капоси је 1872 године први описао овај идиопатски мултипли пигментисани сарком коже. КС је све до 1980 године био практично непознат ентитет, када је током епидемије АИДС-а дошло

повећања инциденце за више од хиљадуз у пута код хомо/бисексуалних мушкараца, инттравенских наркомана и сексуално промискуитетних особа. КС ја најчешће регистрован код ХИВ трансмисије сексуалним путем, што је и водило сепкулацији да се ради о инфективном узроку.ХХВ-8 је први пут доказан у биоптату КС 1994 године /9/. Дана се зна да ХХВ-8 представља етиолошки агенс у преко 95% АИДС и нон-ХИВ удружених КС.

Мултицентрична Castleman-ова болест (МЦД) је Б-ћелијско лимфопролиферативно обољење са енормним увећањем лимфних нодуса. Примарни ефузиони лимфом (ПЕЛ) је редак облик Б-ћелијског нон-Ходгкин лимфома, које се обично манифестује малигним ефузијама, али без детектабилних солидних туморских маса /10/. У већини случајева развија се код пацијената са имунокомпромитованим статусом, као што су ХИВ инфекција или након трансплантације. За дефинитивну дијагнозу ПЕЛ неопходна је детекција ХХВ-8 у лимфомским ћелијама, обично ИХХ методом доказивања LANA-1 (latency-associated nuclear antigen-1).

Терапијске могућности: Комбинација антиретровиралне терапије (ХААРТ) и хемиотерапије представља стандард у лечењу КС и ПЕЛ. Не постоје стандардизовани критеријуми за селекцију пацијената који ће примати хемиотерапију. Према садашњим препорукама, код пацијената са благим обликом КС могуће је применити само ХААРТ, док је у узнапредовалим облицима неопходно комбиновати са хемиотерапијом /11/. Не постоје препоруке за употребу локалне терапије КС. У хемиорезистентним облицима КС испитују се нове биолошке и циљане терапије. Како је NF-kB активација један од кључних механизама, испитују се различити инхибитори овог једињења као што су bortezomib, cepharanthine, diethyldithiocarbamate, berberine, heat-shock протеин-90 /12/. Инхибитори ангиогенезе, као што је бевацизумаб и сорафениб, налазе се у првим фазама клиничких испитивања хемиорезистентних облика КС /13/.

За сада нема доказа о значају евенуалне профилактичке примене антивирусних агнеаса усмерених на ХХВ-8.

Viruses as the causative agents of malignant diseases

Zoran Tomasevic

Institute for oncology and radiology of Serbia

Introduction: The first hints for a role of infectious agents in human cancers date back to the beginning of the 20th century, when Schistosoma infections in Egypt wac suspected to play a role in the development of bladder cancer.

In 1964, the first human oncovirus was discovered, when Epstein-Barr virus (EBV) was detected in Burkitt lymphoma /1/. Approximately 20% of all cancers are associated with infectious agents, and 12% of all cancers are caused by oncoviruses. 80% of viral cancers occur in the developing world /2/.

Oncovirus infections are common, but these infections rarely result in cancer. One or more additional insults, such as chronic inflammation, environmental mutagens, or immunosuppression, are required for cancer development /3/. Additionally, viruses are only an absolute requirement for oncogenesis in Kaposi sarcoma and cervical cancer. Oncoviruses are classified as direct or indirect carcinogens, although some overlap exists between the distinctions. Direct carcinogenic viruses possess viral oncogenes that directly contribute to neoplastic cellular transformation, whereas indirect carcinogens cause chronic inflammation, which can lead to oncogenic transformation. Oncogenic DNA viruses include EBV, hepatitis B virus (HBV), human papillomavirus (HPV), human herpesvirus-8 (HHV-8), and Merkel cell polyomavirus (MCPyV). Oncogenic RNA viruses include, hepatitis C virus (HCV) and human T-cell lymphotropic virus-1 (HTLV-1). Viral cancers do not arise acutely after infection, but instead develop 15–40 years later. One exception is a rare EBV-associated lymphoproliferative disease, which can occur shortly after infection. In cancers, viral replication is either diminished or absent, as active replication would lyse the host cell and prevent tumorigenesis. The virus exists intracellularly as naked nucleic acid in the form of a plasmid, episome, or cellular-integrated genome. The oncogenic potential of some viruses has been clearly established, and viruses are thus becoming targets for cancer treatment and prevention. Successful vaccines are already available for HBV and HPV infection prevention. Antiviral malignancy treatments and therapeutic vaccines have not yet been developed, but are currently under investigation /4/.

Human Herpesvirus-8: Human herpesvirus-8, also known as Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, is another member of the herpesviridae family best known for its association with Kaposi sarcoma (KS). HHV-8 has also been implicated in two B-cell lymphoproliferative diseases, multicentric Castleman disease (MCD) and primary effusion lymphoma (PEL) /5/. The seroprevalence of HHV-8 worldwide is estimated to be between 5% and 20%. North America, much of Europe, and Asia are geographic areas with low HHV-8 seroprevalence (<5%); the Mediterranean, Eastern Europe, Caribbean, and the Middle East have intermediate seroprevalence (5–20%); Africa and the Brazilian Amazon have the highest seroprevalence (>50%). In spite of its prevalence, few patients who are infected progress to the development of HHV-8-associated

diseases /6/. The populations at greatest risk of developing HHV-8-associated diseases are those with compromised immune status.

HHV-8 Life Cycle: Like all herpesviruses, the life cycle of HHV-8 consists of two phases, latent and lytic replication. After primary infection, HHV-8 exists in a latent state as an episome and uses host cellular machinery for replication. Similar to other herpesviruses, the primary reservoir for HHV-8 latency is the B lymphocyte. Endothelial cells are a second site of viral latency but are the primary infected cells in KS /7/.

In latency, HHV-8 can modulate host cellular signaling pathways that are involved in various cellular processes. Latent proteins that are essential to the pathogenesis of HHV-8-associated malignancies include LANA, viral Cyclin (v-Cyclin), viral FLICE inhibitory protein (v-FLIP), kaposin, and many miRNAs. Amongst the latent viral proteins, LANA is the most consistently expressed protein in all of the HHV-8 infected tumor cells. LANA is a key multifunctional protein in the maintenance of HHV-8 latency and oncogenesis. Latent infection of primary cells with HHV-8 creates a favourable microenvironment for tumor initiation and progression. However, unlike latently EBV- infected cells, latently HHV-8-infected cells do not become immortalized. Lytic replication is required for viral persistence. Various internal and external factors, such as inflammation, hypoxia, oxidative stress, epigenetic modifications, and even co-infection with HIV, HSV, HHV-6 and CMV, can trigger the virus to reenter lytic replication /8/. Amongst these, the immune status of the host appears to be the most important factor that controls viral reactivation.

HHV-8-Associated Tumors: Kaposi sarcoma (KS) is a low-grade mesenchymal tumor involving the lymphovascular system. It was originally described in 1872 by the Hungarian born dermatologist Moritz Kaposi as idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. For more than a century, KS was essentially unknown until the 1980s AIDS epidemic led to a surge in the incidence of KS by more than a thousand-fold in homosexual/bisexual men, intravenous drug users, and sexually promiscuous men and women. KS was observed to be more common among those who had acquired the human immunodeficiency virus (HIV) through sexual contact than parenterally prompting speculation of an infectious cause. In 1994, HHV-8 was discovered in biopsy samples of KS, and has now been established as the etiologic agent in over 95% of all AIDS and non-HIV-associated KS /9/.

MCD is a rare non-cancerous B-cell lymphoproliferative disorder characterized by lymph node hyperplasia. On the other hand, PEL is a rare B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) that is usually present as malignant effu-

sions in body cavities without detectable solid tumor masses /10/. The majority of cases arise in patients with immunocompromised status, as in HIV infection or post-transplantation. HHV-8 is present in all of the cases of PEL. In fact, the definitive diagnosis of PEL required the detection of HHV-8 in lymphoma cells, often via immunohistochemistry for latency-associated nuclear antigen-1 (LANA-1).

Therapeutic Options: The current standard treatments for KS and PEL are combination antiretroviral therapy (HAART) and chemotherapy. There are currently no standardized criteria to guide the selection of patients for chemotherapy. According to the WHO recommendations, patients that are diagnosed with mild to moderate KS can be treated with HAART alone, while those with severe disease should be treated with HAART in combination with systemic hemotherapy /11/. Moreover, there are no specific recommendations regarding the use of local therapies for KS. Owing to the number of chemotherapy-refractory cases, several molecular-targeted therapies are being explored in clinical and preclinical trials. Since NF-kB activation is a key event in HHV-8 oncogenesis, various NF-kB inhibitors, such as bortezomib, cepharanthine, diethyldithiocarbamate, berberine, and heat-shock protein 90, have been investigated and have shown promising preclinical results /12/.

Angiogenesis inhibitors bevacizumab, sorafenib are among the drugs being studied(Phase i/II) /13/.

At this time, there is insufficient evidence to determine who might benefit most from the prophylactic use of antivirals against HHV-8-associated diseases.

References

1. Epstein, M.A.; Achong, B.G.; Barr, Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet **1964**, 1, 702–703.
2. De Martel, C.; Ferlay, J.; Franceschi, S.; Vignat, J.; Bray, F.; Forman, D.; Plummer, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. Lancet Oncol. **2012**, 13, 607–615.
3. Zur Hausen, H. The search for infectious causes of human cancers: Where and why. Virology **2009**, 392, 1–10.
4. Moore, P.S.; Chang, Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. Nat. Rev. Cancer **2010**, 10, 878–889.
5. Sychev, Z.E.; Hu, A.; DiMaio, T.A.; Gitter, A.; Camp, N.D.; Noble, W.S.; Wolf-Yadlin, A.; Lagunoff, M. Integrated systems biology analysis of KSHV latent infection reveals viral induction and reliance on peroxisome mediated lipid metabolism. PLoS Pathog. **2017**, 13, e1006256.
6. Wakeman, B.S.; Izumiya, Y.; Speck, S.H. Identification of Novel Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Orf50 Transcripts: Discovery of New RTA Isoforms with Variable Transactivation Potential. J. Virol. **2017**, 91, e01434-16.

7. De Paoli, P.; Carbone, A. Kaposi's Sarcoma Herpesvirus: Twenty years after its discovery. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. **2016**, 20, 1288–1294.
8. Beral, V.; Bull, D.; Darby, S.; Weller, I.; Carne, C.; Beecham, M.; Jaffe, H. Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in homosexual or bisexual men with AIDS. Lancet **1992**, 339, 632–635.
9. Beral, V.; Peterman, T.A.; Berkelman, R.L.; Jaffe, H.W. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: A sexually transmitted infection? Lancet **1990**, 335, 123–128.
10. Kaplan, L.D. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program **2013**, 2013, 103–108.
11. World Health Organization. Guidelines on the Treatment of Skin and Oral HIV-Associated Conditions in Children and Adults; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.
12. Gopalakrishnan, R.; Matta, H.; Chaudhary, P.M. A purine scaffold HSP90 inhibitor BIIB021 has selectiveactivity against KSHV-associated primary effusion lymphoma and blocks vFLIP K13-induced NF-kB.Clin. Cancer Res. **2013**, 19, 5016–5026.
13. Uldrick, T.S.; Gonçalves, P.H.;Wyvill, K.M.; Peer, C.J.; Bernstein,W.; Aleman, K.; Polizzotto, M.N.; Venzon, D.; Steinberg, S.M.; Marshall, V.; et al. A Phase Ib Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients with Kaposi Sarcoma. Oncologist **2017**, 22, 505-49.

ХПВ и малигне болести

Ана Јовићевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Постоји готово 200 типова хуманог папилома вируса (ХПВ) од којих преко 40 може изазвати инфекције аногениталне регије и преноси се углавном сексуалним путем, директним контактом са зараженом кожом или слузницом. Ове инфекције су врло честе и најчешће спонтано пролазе у року од 1-2 године без последица. Међутим, перзистентна инфекција појединим типовима ХПВ може довести до појаве малигне болести и према овој асоцијацији ХПВ типови се деле у оне ниског ризика и оне високог ризика односно онкогене (хрХПВ). Типови ниског ризика, међу којима су најзаступљенији ХПВ 6 и 11, могу проузроковати гениталне брадавице или интраепителијалне лезије грлића материце ниског градуса. Високо ризични или онкогени типови, међу којима су најчешћи типови 16 и 18, могу узроковати лезије ниског градуса, лезије високог градуса и рак грлића материце. Сви случајеви цервикалног карцинома проузроковани су перзистентном хрХПВ инфекцијом, при чему на настанак и прогресију промена на грлићу утиче присуство кофактора као што су пушење, имунолошки фактори или друге инфекције. Високо-ризични ХПВ такође узрокују гото-

во 90% случајева аналног рака, 70% вагиналног карцинома и око половине случајева карцинома пениса и вулве.

Орална инфекција ХПВ типовима ниског ризика може изазвати оралне папиломе, кондиломе, леукоплакију или рекурентну респираторну папиломатозу. Орална инфекција високоризичним ХПВ типовима може довести до карцинома орофаринкса, крајника или усне шупљине. Инциденца ХПВ позитивног сквамоцелуларног орофарингеалног карцинома у последње две деценије се драматично повећала, нарочито у развијеним земљама у којима је овај тип постао далеко чешћи од класичног орофарингеалног карцинома повезаног са употребом алкохола и дувана и има другачије карактеристике и прогнозу.

Процењује се да се око 5% свих рака у свету може приписати хрХПВ инфекцијама.

Данас су у свету регистроване три вакцине: двовалентна, четворовалентна и деветовалентна вакцина. Све три вакцине спречавају инфекцију ХПВ типовима 16 и 18, два високоризична типа која узрокују око 70% карцинома грлића материце, и висок проценат неких других карцинома изазваних ХПВ-ом. Четворовалентна вакцина такође спречава инфекцију ХПВ типовима 6 и 11, који узрокујуку 90% аногениталних брадавица. Деветовалентна вакцина, поред наведена четири типа, спречава и инфекцију пет додатних високоризичних типова (31, 33, 45, 52 и 58). Вакцине, уколико је могуће, треба примењивати пре појаве сексуалне активности тј. пре првог излагања ХПВ инфекцији.

Светска здравствена организација препоручује да све земље уведу ХПВ вакцинацију на националном нивоу. До сада је 71 држава увела ХПВ вакцину у свој национални програм имунизације за девојчице, а 11 земаља и за дечаке. У Србији, ХПВ вакцина је препоручена вакцина и још увек није део националног програма обавезне имунизације.

Кључне речи: ХПВ, рак

HPV and cancer

Ana Jovicevic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

There are nearly 200 types of human papillomaviruses (HPV) of which over 40 types can cause infections of the anogenital region and are mainly sexually transmitted through direct contact with infected skin or mucosa. These infec-

tions are very common and they usually clear on their own within 1-2 years with no sequallae. However, persistent infection with certain HPV types has been linked to cancer and according to this association HPVs have been categorized as low-risk and high-risk types (hrHPV). Low-risk HPV types, mainly types 6 and 11, can cause genital warts or low-grade cervical cell changes. High-risk or oncogenic types can cause low-grade cervical lesions, high-grade i.e. precancerous cervical lesions and cervical cancer. All cervical cancers are caused by persistent high-risk HPV infections, with HPV types 16 and 18 responsible for about 70 percent of all cases. HrHPVs also cause almost 90% od cases of anal cancer, 70% of vaginal cancer and about half of cases of penile and vulvar cancers.

Oral HPV infection with low-risk types can cause oral papilloma, condiloma or leukoplakia or recurrent respiratory papillomatosis. Oral high-risk HPV infection can cause cancer of oropharynx, tonsils and oral cavity. The incidence of HPV positive squamous cell oropharyngeal cancer has been increasing in the last two decades, particularly in Western countries where it has become by far more frequent than classic alcohol and tobacco related oropharyngeal cancer and with different features and prognosis.

It is estimated that about 5% of all cancers worlwide can be attributed to hrHPV infections.

There are three vaccines available today: bivalent, quadrivalent and nonavalent vaccine. All three vaccines prevent infection with HPV types 16 and 18, two high-risk HPVs that cause about 70% of cervical cancers and high percentage of some of the other HPV-caused cancers. Quadryvalent vaccine also prevents infection with HPV types 6 and 11, which cause 90% of genital warts. Ninevalent vaccine prevents infection with the same four HPV types plus five additional high-risk types (31, 33, 45, 52, and 58). Vaccines should be administered if possible before the onset of sexual activity ie. before first exposure to HPV infection.

WHO recommends that all countries introduce nationwide HPV vaccination. So far, 71 countries had introduced HPV vaccine in their national immunization programme for girls, and 11 countries also for boys. In Serbia, HPV vaccine is a recommended vaccine but still not part of the national immunization programme.

Key word: HPV, cancer

1. Walboomers JM1, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N.Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.

2. de Sanjose et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study.Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048-56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2012;100(PT B):1-441.
4. Mehanna H1, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, Roberts S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck. 2013 May;35(5):747-55. doi: 10.1002/hed.22015.
5. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine* 2017; 35(43):5753-5755

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Human Papillomavirus Infection

Ljubica Fustar Preradovic,[1] Radan Dzodic,[2,3] Nada Santrac[3]

[1] Department of Pathology and Cytology, General Hospital Vinkovci, Vinkovci, Croatia; [2] Medical school, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [3] Institut of oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

In recent epidemiological studies, human papillomavirus (HPV) has been recognized as the cause of squamous cell carcinoma (SCC) of the upper respiratory tract. Patients are younger and more likely to be men. In 80-90% of cases in orofarings, 20-25% in the synonase region, in 3-6% in the oral cavity, in larings less than 5%. In 90-95% HPV type 16 was found, much less other types.

When and why to look for HPV infection?

A large number of oropharyngeal SCCs are associated with HPV infection. These tumors often metastasize in the neck lymph nodes where they can be found and confirmed by ultrasound (US) and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (US - FNA) with cytological examination. Numerous tests for HPV detection in different samples, different sensitivities and specificities are used in the diagnosis.

It is necessary to distinguish primary from metastatic SCC, as well as other benign and malignant formation of the neck. In their differentiation, the echography examination of the neck region and US-FNA with cytological examination are of great importance. Then differentiate the cancers associated with HPV cancers associated with smoking and drinking alcohol and / or EBV infection. Thus, HPV typing is recommended in all adult SCC orofaringeal re-

gions and in patients with PCC metastasis in the lymph node of the unknown primary cancer site.

Prognostic factor in a large number of patients - a better prognosis and a better therapeutic response to cancers associated with smoking and alcohol consumption.

For now, further research is needed on the basis of which guidelines for diagnosing and treating these patients will be recommended.

HBV/HCV и хепатоцелуларни карцином

Сузана Матковић, Јелена Спасић

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

Хепатоцелуларни карцином (HCC) је најчешћи примарни тумор јетре, шести најчешћи карцином и трећи водећи узрок смрти од малигне болести. Учесталост обољевања варира од 3 на 100.000 становника у западним земљама до 15 на 100.000 становника у регионима света где је учесталост вирусног хепатитиса Б (HBV) и Ц (HCV), као најважнијих узрочника хроничне болести јетре (цироза), највиша.

Многобројни етиолошки фактори се доводе у везу са HCC-ом. Најјачу повезаност показују хепатотропни вируси: HBV, HCV и вирус хепатитиса Д (HDV) при чему око 80-90% HCC-а настаје на терену хорничне болести јетре-цирозе. Остали ризични фактори попут алкохолизма, неалкохолна масна јетра, гојазности, дијабетеса и пушења повећевају ризик за настанак HCC на терену циротичне јетре. Релативни ризик за настанак HCC-а је код хроничне HBV инфекције повећан за 15-20 пута, а код хроничне HCV инфекције за 20-30 пута у односу на здраву популацију.

Одавно је прихваћено да у настанку HCC-а унутрашњи (урођене или стечене генетске мутације) и спољашњи фактори (хепатотропни вируси, алкохол, пушње итд.) имају значајну улогу. Битно је туморско микроокружење при чему хепатоцити пролазе кроз малигну трансформацију механизмима који блокирају уништење тумора, односно избегавају апоптозу, а промовишу туморску пролиферацију и неоваскуларизацију.

У прегледу ће бити приказане основне епидемиолошке и етиолошке карактеристике HCC-а, као и патогенеза HCC-а на терену хроничне болести јетре (цирозе) настале услед инфекције хепатотропним вирусима. Ис-

товремено ће бити приказано искуство Клинике за медикалну онкологију ИОРС-а везано за HCC у последњих 18 месеци.

Кључне речи: хепатоцелуларни карцином, цироза, карциногенеза

HBV/HCV and hepatocellular carcinoma

Suzana Matkovic, Jelena Spasic

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

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignancy of the liver, sixth most common cancer in the world and the third most common cause of cancer-related death in the world. The incidence varies from 3 out of 100 000 in Western countries, to more than 15 out of 100 000 in certain areas of the world, mapping the geographical distribution of viral hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV), the most important causes of chronic liver disease (cirrhosis) and HCC.

Variable etiological factors are connected to HCC. The strongest connection is shown with hepatotropic viruses: HBV, HCV and HDV, and around 80-90% of HCC is developed on the field of chronic liver disease - cirrhosis. Other risk factors like alcoholism, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, diabetes, and smoking increase the risk of developing HCC on the field of liver cirrhosis. Relative risk for development HCC is 15–20 times increased in chronic HBV infection and 20-30 times increases in chronic HCV infection, compared to healthy population.

It has been long since it has been accepted that in the occurrence of HCC intrinsic (congenital or acquired genetic mutation) and extrinsic factors (hepatotropic viruses, alcohol, smoking, etc) have important role. Tumor microenvironment is important, because hepatocytes come through the malignant transformation with the mechanisms that block tumor destruction, respectively avoid apoptosis, and promote tumor proliferation and neo-vascularization.

In the review, basic epidemiological and etiological characteristics of HCC will be presented, as well as the pathogenesis of HCC on the field of chronic liver disease (cirrhosis), developed because of the hepatrotopic viruses' infection. At the same time, the experience of the Clinic for Medical Oncology of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia in treatment HCC in the last 18 months will be showed.

Key words: hepatocellular carcinoma, cirrhosis, carcinogenesis

Reference:

1. Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2011;365:1118–27.
3. Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. Hepatology. 2012;56:769–75.
4. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2013;144:512–27.

Epstein Barr вирус и хематолошки малигнитети

Мила Пурић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Epstein-Barr Virus (ЕБВ) је убиквитаран вирус са око 90% преваленцом међу одраслима широм света. Поред успостављања латенције у незрелим Б лимфоцитима, вирус се реплицира у терминално диферентованим плазма ћелијама присутним у орофарингеалној слузокожи и пљувачним жлездама, одакле се преноси на друге људе углавном саливарним контактом. ЕБВ се данас сматра етиолошким фактором бројних типова малигнитета порекла лимфоцита и епителних ћелија. Постоје разлике у вирусној експресији код трансформисаних лимфоцита и у туморском ткиву (латенција тип I, II, III).

Вирусни протеини имају бројне значајне улоге у опстанку вируса и настанку тумора, а имуногеност им расте од оних експиримираних у типу I, до највеће имуногености протеина експримираних у типу III латенције.

Постоји више облика лимфопролиферација удружених са ЕБВ инфекцијом. Разликују се болести које настају код имунокомпромитованих (А, Б, В, Г) и имунокомпетентних домаћина (А1, Б1, В1, Г1, Д1, Ђ1, Е1, Ж1).

А. Примарна имунодефицијенција
Б. Постранспланатациона имунодефицијенција („ PTLD“)
В. ХИВ инфекција
Г. Лимфоми узроковани Метотрексатом
А1. Буркитов лимфом
Б1. Лимфоматоидна грануломатоза
В1. Други ЕБВ позитивни, Б не хочкински лимфоми
Г1. Ангиоимунобластни лимфом

Д1. Екстранодални НК/Т ћелијски лимфом, назални тип
Ђ1. Агресивна „ NK LGL“ леукемија/лимфом
Е1. Тешка хронична ЕБВ инфекција („SCAEBV“)
Ж1. Хочкинова болест (ХЛ)

Релативни ризик за развој ХЛ код особа са историјом инфективне мононуклеозе (ИМ), у односу на оне без претходне ИМ, показано је 2.0-5.0. ЕБВ позитивни болесници са НК/Т ћелијским лимфомом и „ PTLD“ имају бољу прогнозу од ЕБВ негативних, док ЕБВ позитивни болесници са ХЛ и дифузним Б крупноћелијским лимфомом имају лошију прогнозу. ЕБВ позитивни ХЛ може бити лош прогностички фактор код болесника старијих од 45. и млађих од 15.година. Код болесника од 15-45. година, исход не зависи од ЕБВ статуса. Потребна су даља испитивања у правцу бољег разумевања ЕБВ статуса као прогностичког фактора.

Бројни су начини на које ЕБВ мења раст ћелија:

1. У одсуству имунолошког препознавања и контроле, ЕБВ може експресијом свих својих протеина посредовати у трансформацији и ћелијском расту.
2. У другом сценарију, фактори окружења могу допринети експресији мање имуногених, али веома потентних онкогена „LMP 1“ и „LMP2“.

Несрећна комбинација специфичних ЕБВ варијанти и различитих „HLA“ типова може омогућити да ови протеини остану непрепознати и да ЕБВ индуковане пролиферишуће ћелије избегну имунолошку контролу.
3. При довољном броју вирусних „miRNA“ и таргет ћелија, ЕБВ може да мења раст ћелија без експресије једног протеина.

Сваки од ових процеса може да буде место терапеутског деловања:

1. ЕБВ протеин специфична цитотоксична Т ћелијска имунотерапија
2. Инхибиција критичних ЕБВ активираних путева („NF-kB“, „PI3“киназни, „EGFR“, „PKC“)
3. Мали молекули који блокирају специфична циљна места ЕБВ онкогена

Већина ЕБВ тумора реагује слабо на интензивну хемотерапију или постоји значајна учесталост релапса. Међутим, присуство ЕБВ вирусног генома у овим туморима даје могућност за развој стратегија усмерених на вирусне циљеве.

„NIH (The National Institute of Health)“ је предложио испитивања вакцина како би се спречила ИМ и последични ЕБВ повезани малигнитети. Циљеви се крећу од спречавања инфекције, преко минимизирања токсичних ефеката терапије до побољшаног преживљавања како раних тако и уз-

напредовалих и рефрактерних ЕБВ малигнитета. Стратегије углавном зависе од типа латенције.

Кључне речи: онкогени вируси, ЕБВ, хематолошки малигнитети

Epstein Barr virus and hematologic malignancies

Mila Puric

Insitute for oncology and radiology of Serbia

Epstein-Barr Virus (EBV) is an ubiquitous virus with about 90% prevalence among adults around the world. In addition to establishing latency in immature B lymphocytes, the virus is replicated in terminally differentiated plasma cells present in oropharyngeal mucosa and salivary glands, from which it is transmitted to other people mainly by salivary contact. There are differences in viral expression in transformed lymphocytes and in tumor tissue (latency type I, II, III).

Viral proteins have numerous important roles in the survival of the virus and tumor formation, and their immunogenicity grows from those expressed in type I, to the greatest immunogenicity of proteins expressed in type III latency. There are several forms of lymphoproliferations associated with EBV infection. The diseases that occur in immunocompromised (A, B, C, D) and immunocompetent hosts (A1, B1, C1, D1, E1, F1, G1, H1) are distinguished.

A. Primary immunodeficiency
B. Post-transplantation immunodeficiency („ PTLD“)
C. HIV infection
D. Lymphomas caused by Methotrexate
A1. Burkitt's lymphoma
B1. Lymphomatoid granulomatosis
C1. Other EBV positive, B non Hodgkin lymphomas
D1. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
E1. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
F1. Aggressive„ NK LGL“ leukemia/lymphoma
G1. Severe chronic EBV infection („SCAEBV“)
H1. Hodgkin disease (HL)

EBV positive patients with NK / T cell lymphoma and „PTLD“ have a better prognosis than EBV negative, while EBV positive patients with HL and diffuse B lymphoma have a worse prognosis. EBV positive HL may be a poor prog-

nostic factor in patients older than 45 and younger than 15 years. In patients 15-45.years, the outcome does not depend on EBV status. Further research is needed in order to better understand EBV status as a prognostic factor

There are numerous ways in which EBV changes cell growth:

1. In the absence of immunological recognition and control, EBV can mediate transformation and cell growth by expressing all of its proteins.
2. Environmental factors can contribute to the expression of less immunogenic but highly potent oncogenes „LMP 1" and „LMP2".

An unfortunate combination of specific EBV variants and different „HLA" types may allow these proteins to remain unrecognizable and that EBV-induced proliferating cells avoid immunological control.

3. With a sufficient number of viral „miRNA" and target cells, EBV can alter cell growth without the expression of any protein.

Each of these processes can be a place of therapeutic action:

1. EBV protein specific cytotoxic T cell immunotherapy
2. Inhibition of critical EBV activated pathways (NF-kB, PI3 kinase, EGFR, PKC)
3. Small molecules that block specific target sites of EBV oncogenes

Most EBV tumors react poorly to intensive chemotherapy or there is a significant incidence of relapse. However, the presence of EBV viral genome in these tumors provides the opportunity to develop strategies targeting viral targets.

„The National Institute of Health" has proposed testing vaccines to prevent IM and subsequent EBV associated malignancies. The goals range from preventing infection, by minimizing the toxic effects of therapy to improved survival of early, advanced and refractory EBV malignancies.

Key words: oncogenic viruses, EBV, haematological malignancies,

References:

1. Young LS(1), Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. Oncogene. 2003 Aug 11;22(33):5108-21.
2. Raab-Traub N Novel mechanisms of EBV-induced oncogenesis. Curr Opin Virol. 2012 Aug;2(4):453-8.
3. Heslop HE Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:260-6.
4. Ozoya OO, Sokol L, Dalia S. EBV-Related Malignancies, Outcomes and Novel Prevention Strategies. Infect Disord Drug Targets. 2016;16(1):4-21.
5. Neparidze N, Lacy J. Malignancies associated with epstein-barr virus: pathobiology, clinical features,and evolving treatments Clin Adv Hematol Oncol. 2014 Jun;12(6):358-71.
6. Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, Murray P. Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma.Chin J Cancer. 2014 Dec;33(12):591-7.

7. Keegan TH, Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, Digiuseppe JA, Dorfman RF, Mann RB, Ambinder RF. Epstein-Barr virus as a marker of survival after Hodgkin's lymphoma: a population-based study.J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7604-13. Epub 2005 Sep 26.
8. Ok CY, Papathomas TG, Medeiros LJ, Young KH. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly.Blood. 2013 Jul 18;122(3):328-40.
9. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, De Paoli P, Dolcetti R. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis.Int J Cancer. 2017 Mar 15;140(6):1233-1245.
10. Bollard CM(1), Gottschalk S, Torrano V, Diouf O, Ku S, Hazrat Y, Carrum G, Ramos C, Fayad L, Shpall EJ, Pro B, Liu H, Wu MF, Lee D, Sheehan AM, Zu Y, Gee AP,Brenner MK, Heslop HE, Rooney CM. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins.J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):798-808.
11. Haddad E, Paczesny S, Leblond V, Seigneurin JM, Stern M, Achkar A, Bauwens M, Delwail V, Debray D, Duvoux C, Hubert P, Hurault de Ligny B, Wijdenes J, Durandy A, Fischer A. Treatment of B-lymphoproliferative disorder with a monoclonal anti-interleukin-6 antibody in 12 patients: a multicenter phase 1-2 clinical trial.Blood. 2001 Mar 15;97(6):1590-7.
12. Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice.Blood. 2006 Feb 1;107(3):862-9.
13. Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and its role in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: an unresolved issue.Semin Cancer Biol. 2009 Dec;19(6):351-65.
14. Kelly GL, Rickinson AB. Burkitt lymphoma: revisiting the pathogenesis of a virus-associated malignancy.Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:277-84.
15. Brady G, Macarthur GJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma.Postgrad Med J. 2008 Jul;84(993):372-7.

Од новина у молекуларној биологији до превенције и лечења вирусом изазваних канцера

Радмила Јанковић, Емина Малишић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Онковируси су укључени у око 12% свих хуманих канцера. Велики део светске популације је носилац бар једног од ових онковируса, али ће само мали део њих оболети од канцера. Седам вируса је повезано са појавом канцера у хуманој популацији. Од ових вируса, вирус хепатитиса Ц (HCV), Epstein-Barr-ов вирус (EBV) и хумани херпес вирус 8 (HHV8) су не-интегративни вируси, док се вирус хепатитиса Б (HBV), хумани папилома вирус (HPV), вирус Меркелових ћелија (MCPV) и хуман лимфотропни вирус Т-ћелија (HTLV), интегришу у геном домаћина. Онкогени механизми ових интеграција су недовољно разјашњени, али је добро познато да су тумори узроковани интегративним вирусима, јединствени по свом току болести, прогнози и одговору на лечење.

У последњој деценији нове технике молекуларне биологије, довеле су до знатног напретка у познавању генетике и епигенетике вирусом изазваних канцера. Развој секвенцирања нове генерације (НГС) омогућио је секвенцирање целог генома и свеобухватну карактеризацију промена у експресији гена. Идентификација нових догађаја у онкогенези, повезаних са интеграцијом вируса, може побољшати лечење болесника који имају ову врсту канцера. Штавише, молекуларно профилисање ових тумора учиниће могућом класификацију у прогностичке групе, као и идентификацију таргетабилних промена код сваког пацијента. Једно од питања на које треба одговорити је да ли интеграција вируса утиче на ефикасност циљаних терапија у туморима са детектованим „метама" ових третмана.

Велико научно откриће протеклих неколико година дефинитивно је онколитичка вирусна терапија. Онколитичка вирусна терапија је недавно препозната као нови терапеутски приступ за лечење карцинома. Онколитички вирус је дефинисан као генетски модификован или природни вирус који се може селективно репликовати и убити ћелије канцера без оштећења нормалног ткива. За разлику од генске терапије, где се вирус више користи као носач при примени терапије, онколитичка вирусна терапија користи сам вирус као активни агенс.

У закључку можемо рећи да је вирусна онкологија фокус све већег интересовања истраживачке заједнице. Нове технике као што је НГС, сигурно ће олакшати откривање нових терапија за лечење вирусом изазваних канцера. Како наше разумевање молекуларне патогенезе онковируса и хуманог канцера наставља да се побољшава, расте и потенцијал за откривањем мноштва нових третмана који могу побољшати убијање инфицираних туморских ћелија, истовремено штедећи нормалне, здраве ћелији, постижући на тај начин максимални терапеутски учинак.

Клучне речи: вирусом изазвани канцери, секвенцирање нове генерације, онколитичка вирусна терапија

From novel insights in molecular biology to prevention and treatment of virus-induced cancers

Radmila Janković, Emina Mališić

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Oncoviruses are implicated in approximately 12% of all human cancers. A large number of the world's population harbors at least one of these oncovi-

ruses, but only a small proportion of these individuals go on to develop cancer. Seven viruses have been reported to be associated with human cancers Of those, hepatitis C virus (HCV), Epstein-Barr virus (EBV) and human herpes virus 8 (HHV8) are non-integrative viruses, while hepatitis B virus (HBV), human papillomavirus (HPV), Merkel cell polyomavirus (MCPV), and human T-cell lymphotropic virus (HTLV) integrate the host genome. The oncogenic mechanisms of these integrations have been poorly understood, but it is well known that tumours caused by integrative viruses are unique in their natural history, prognosis, and response to treatment.

In the last decade, new techniques have led to a drastic improvement in the comprehension of genetics and epigenetics, all of which can be applied to tumour associated viruses. Development of next-generation sequencing (NGS) has provided a giant leap towards whole-genome sequencing and the comprehensive characterization of modifications in gene expression. The identification of novel oncogenic events linked with viral integration might improve the management of virus-associated tumours. Furthermore, molecular profiling of these tumours will enable prognostic classifications and identify targetable alterations at a patient's level. It will also be of major interest to determine whether viral integration influences the efficacy of targeted therapies in tumours with targetable alterations.

The major breakthrough over past few years was definitively the oncolytic virus therapy. Oncolytic virus therapy has recently been recognized as a promising new therapeutic approach for cancer treatment. An oncolytic virus is defined as a genetically engineered or naturally occurring virus that can selectively replicate in and kill cancer cells without harming the normal tissues. In contrast to gene therapy where a virus is used as a mere carrier for transgene delivery, oncolytic virus therapy uses the virus itself as an active drug reagent.

In conclusion, we can say that viral oncology is a field of growing interest among research community. New techniques as NGS will certainly facilitate discovering of new agents for the treatment of virus-related cancers. As our understanding of the molecular pathogenesis linking oncovirus and human cancer continues to improve, we are seeing a push for the development of a multitude of potential treatments that may enhance the killing of infected tumor cells, while sparing normal, healthy cells, and thereby maximizing the therapeutic index.

Key worlds: virus-induced cancers, next generation sequencing, oncolytic virus therapy

References:

1. Flippot R, Malouf GG, Su X et al. Oncogenic viruses: Lessons learned using next-generation sequencing technologies. European Journal of Cancer 61 (2016), 61-68.
2. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. Biochim Biophys Acta (2008); 1782:127-150.
3. Duncavage EJ, Magrini V, Becker N et al. Hybrid capture and next-generation sequencing identify viral integration sites from formalin-fixed, paraffin embedded tissue. J Mol Diagn JMD (2011); 13:325-333.
4. Fukuhara H, Ino Y and Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. Cancer Sci 107 (2016) 1373–1379.
5. Gong J, Sachdev E, Mita AC, Mita MM. Clinical development of reovirus for cancer therapy: an oncolytic virus with immune-mediated antitumor activity. World J Methodol 2016; 6: 25–42.

ШТА ЈЕ НОВО У СИСТЕМСКОЈ ТЕРАПИЈИ СОЛИДНИХ МАЛИГНИХ ТУМОРА У 2018. ГОДИНИ?

NOVELTIES IN SOLID MALIGNANT TUMOR SYSTEMIC THERAPY IN 2018

Новине у дијагностици и лечењу карцинома дојке у 2018. години
Ивана Божовић-Спасојевић 71

Novelties in diagnosis and treatment of breast cancer patients in 2018
Ivana Božović-Spasojević 74

Новитети у системској терапији карцинома дебелог црева у 2018. години
Тамара Урсуловић 77

Novelties in systemic therapy of colorectal cancer in 2018
Tamara Ursulovic 78

Новитети у системској терапији *non-colorectal* гастроинтестиналих карцинома у 2018. години
Кукић Биљана 80

Novelties in systemic therapy of non-colorectal gastrointestinal cancers in 2018
Biljana Kukic 82

Новитети у системској терапији гинеколошких карцинома у 2018. години / Novelties in systemic therapy of gynecological malignancies in 2018
Маријана Миловић Ковачевић / Marijana Milovic Kovacevic 84

Новитети у системској терапији карцинома плућа у 2018. години
Даворин Радосављевић 86

Novelties in systemic therapy of lung cancer in 2018
Davorin Radosavljevic 88

Новитети у системској терапији уролошких малигнитета у 2018. години
Сузана Матковић, Нада Бабовић, Кристина Јушкић 90

Novelties in systemic therapy of urological malignancies in 2018
Suzana Matković, Nada Babović, Kristina Juškić 91

Новине у дијагностици и лечењу карцинома дојке у 2018. години

Ивана Божовић-Спасојевић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

1. Инкорпорирање биологије у клиничко стажирање карцинома дојке, АЈЦЦ 8. издање. Новине у разумевању биологије карцинома дојке, боља дијагностика имиџингом као и боља патолошка евалуација, уз редефинисане хируршке процедуре довеле су до ревизије АЈЦЦ система за стажирања карцинома дојке. Осмо издање укључује клиничке и патолошке прогностичке стадијуме који обухватају биолошке параметре попут градуса, естроген и прогестерон рецепторског статуса, ХЕР2 статуса, муллтигенских панел тестова, као и анатомску проширеност болести дефинисану тумором, лимфним нодусима и метастазама. Овакав систем стажирања значајно побољшава стратификацију пацијената према преживљавању у односу на стратификацију пацијената само према анатомском стадијуму односно проширености болести. Очекује се да ће даљи напредак у технологији довести до прецизнијег разумевања биологије унутар самог тумора, као и периферне крви за коју све више постаје јасно да може да одражава и примарни тумор али и место удаљених метастаза. Карцином дојке се данас стажира уз помоћ осмог издања АЈЦЦ-а како би се најпрецизније одредила прогноза болести и омогућило прикупљање стандардизованих података.

Комитет који је ревидирао АЈЦЦ систем стажирања карцинома дојке, прегледао је доступне податке о мултигенским тестовима који су у употреби попут енг. *Oncotype Dx, Mammaprint, EndoPredict, PAM50 i Breast Cancer Index*. Већина ових тестова испитује експресију великог броја гена на нивоу РНК. Комитет се сложио да једини тест за који постоји највиши ниво доказа, на темељу резултата енг. *TAILORx* студије, је енг. *Oncotype Dx*. *Oncotype Dx*

процењује 21 ген и користи математичку формулу пондериране експресије гена за израчунавање ризика од релапса болести који се исказује тзв рекуренс скором (РС). Истраживања су показала да рекуренс скор има прогностичку и предиктивну вредност код пацијената са хормон рецептор (ХР) позитивним карциномом дојке и негативним аксиларним лимфатицима. *TAILORx* студија укључила је пацијенте са карциномом дојке који су имали ХР позитивну, ХЕР2-негативну, нодус негативну болест с примарним тумором ниског градуса, величине између 1.1 и 5.0 цм, или средње и високог градуса величине између 0,6 и 1,0 цм. Пацијенти са резултатом РС<11 били су лечени само ендокрином терапијом. Студија је укључила више од 10.000 болесника, а 1.626 пацијената је имало РС< 11. Преживљавања без болести (ДФС) код тих пацијенткиња је износило 93,8%, а укупна стопа преживљавања (ОС) била је 98,0% током 5 годишњег праћења. На основу ових резултата комитет АЈЦЦ је укључио РС у прогностичко стажирање карцинома дојке. Пацијенти са Т1-Т2Н0, ЕР-позитивним, ХЕР2-негативним карциномом дојке и рекуренс скором мањим од 11 су додијељени прогностичкој групи ІА.

2. TAILORx студија. Адјувантна хемиотерапија није неопходна за велики број пацијенткиња са раним карциномом дојке, показали су резултати студије *TAILORx*. Ови резултати се могу сматрати резултатима који мењају клиничку праксу, с обзиром на то да су показали да око 70% болесника са хормон рецептором позитивним, ХЕР2 негативним, нодус негативним раним карцином дојке, и интермедијарном вредношћу резултата на тесту енг. *Oncotype Dx*, односно рекуренс скором (РС) од 11 – 25, може се поштедити хемиотерапије. Ова студија није показала разлику у преживљавању без болести (ДФС), без обзира на то јесу ли ове пацијенткиње лечене ендокрином терапијом или ендокрином терапијом и хемиотерапијом. Скоро половина свих пацијенткиња са карциномом дојке у реалној клиничкој пракси су пацијенткиње са хормон рецептор позитивним, ХЕР2 негативним и нодус негативним карцином дојке, попут популације пацијенткиња у испитиваној студији, од њих 30% пацијената добије релапс болести за 10 година. У клиничкој пракси адјувантна хемиотерапија се препоручује да се смањи ризик од рецидива, али је њена апсолутна корист код ове групе пацијената мала и износи од 3% до 5%. За разлику од њих, пацијенти који имају висок РС, дефинисан као 26 и више, сматрају се пацијентима са високим ризиком за релапс болести и ови пацијенти имају корист од примене хемиотерапије. Пацијенти са ниским РС имају низак ризик од релапса (2% код 10 годишњег праћења), који се неће додатно смањити применом хемиотерапије, те се хемиотерапија код њих не примењује.

3. Инкорпорирање геномских тестова у рутинску клиничку праксу код метастатског карцинома дојке. Метастатски карцином дојке је веома хетерогена болест. Напредак у геномском секвенционирању показао је разлику у геномском профилу између пацијената, као и разлику између различитих субклонова ћелијских популација унутар истог тумора једног пацијента, али и динамику разлике у геномском профилу унутар истог тумора током лечења. Како расте доступност тестова за детекцију геномских алтерација у тумору али и у крви остаје и даље изазов како ова знања на најбољи начин применити у клиничкој пракси. Широка доступност секвенционирања следеће генерације, енг. *next-generation sequencing* (NGS), технологије која омогућава да се за кратко време секвенционира неколико стотина гена, до читавог генома, генерисала је нова знања о туморској хетерогености. Геномска хетерогеност може се испитивати на нивоу само једне ћелије (енг. *single cell sequencing*), на нивоу неколико гена или неколико стотина гена у виду циљаног секвенционирања (енг. *targeted sequencing*), или на нивоу читавог егзома или генома (*whole-exome sequencing* (WES) or *whole-genome sequencing* (WGS)). Егзом енг. *exome* садржи све протеин кодирајуће гене у геному, али чини 1.5% читавог генома. Циљано секвенционирање гена од интереса може поуздано да идентификује мутације и процени фреквенцију мутација тзв. учесталост варијанте алела (енг. *variant allele frequency*) у ДНК екстрахованој из ткива односно тумора. Већина комерцијално доступних тестова за генско тестирање се управо односи на циљано секвенционирање гена од интереса. У клиничкој пракси резултати ових тестова имају примењивост онда када ефикасност лека зависи од мутационог статуса гена. Када се ови тестови примене на мултипле узорке тумора код једног пацијента или на узорке тумора пре и после терапије, резултати омогућавају реконструкцију клоналне еволуције и туморског развоја.

Резултати NGS-а типично наводе претпостављене промене у енг. *driveru* алтерације који последично мења функцију протеина и протеинског кодирања. Типичне промене на једном месту енг.*single-site alterations* обично се наводе као мутације протеина. Међутим, иста геномска промена може се десити на нивоу ДНК секвенци и може указати на промена на нивоу распореда нуклеинских киселина. Сложеније промене утичу на више аминокиселина. Веће генетске аберације могу узроковати амплификацију или делецију читавих гена или хромозомских регија које обухватају више гена. Амплификација или делеција се налазе у резултатима секвенционирања када се специфична генска подручја нађу у већем односно мањег очитавању од очекиваног.

Кључно начело у онкологији на којем се темељи одабир третмана је «зависност од онкогена» или енг. *oncogene addiction*. То значи да раст тумора континуирано зависи од сигнала онкогена тј *drivera*, чак и након појаве тумора. Овај концепт је потврђен на бројним онкогенима у клиничким и претклиничким испитивањима, и сматра се општим начелом одабира циљане терапије у онкологији.

Међутим, доступни водичи за клиничку праксу и даље не препоручују геномско тестирање тумора у рутинској пракси због ограничених доказа о клиничкој употреби и селекцији односно секвенци системске терапије код пацијената са метастатским карциномом дојке. Резултати геномских тестирања могу бити релевантни за утврђивање подобности пацијената за клиничка испитивања са агенсима од интереса. Овај приступ је посебно релевантан за пацијенте са метастатским карциномом дојке, код којих стандардни режими лечења имају ограничену и некада минималну корист.

Novelties in diagnosis and treatment of breast cancer patients in 2018

Ivana Božović-Spasojević

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

1. Incorporating biology into breast cancer staging: American Joint Committee on Cancer, Eighth Edition. Improved understanding of tumor biology, higher-quality imaging, enhanced pathologic evaluation, have imposed revisions of the AJCC breast cancer staging system. The eighth edition includes biologic variable: grade, estrogen and progesterone receptor status, HER2 status, and multi gene panels, with the anatomic extent of disease defined by tumor, node, and metastasis categories. The committee revising the AJCC breast cancer staging system also reviewed the available data about multigene panels: Oncotype Dx, Mammaprint, EndoPredict, PAM50, and the Breast Cancer Index. Level-one evidence available at the moment was for Oncotype Dx, on the basis of results from the TAILORx study. Oncotype Dx assesses 21 genes and uses a mathematical formula of weighted gene expression to report a recurrence score. The TAILORx study, which was a prospective trial designed to validate the Oncotype Dx recurrence score, enrolled patients with breast cancer who had hormone receptor–positive,

HER2-negative, node-negative disease with a primary low-grade tumor between 1.1 and 5.0 cm or intermediate- or high-grade tumor between 0.6 and 1.0 cm. Patients with a recurrence score of less than 11 were assigned to receive endocrine therapy alone without chemotherapy. The trial enrolled more than 10,000 patients, including 1,626 with a recurrence score that was less than 11. The invasive disease-free survival rate in these low-risk patients was 93.8%, and the overall survival rate was 98.0% at 5 years. According to these data, the AJCC expert panel incorporated the recurrence score into the prognostic stage. Patients with T1-T2N0, ER-positive, HER2-negative breast cancer with a recurrence score of less than 11 are assigned a prognostic stage of IA.

2. TAILOR X. Adjuvant chemotherapy is not necessary for a large proportion of women with early-stage breast cancer, according to new findings form TAILOR X. These results are „practice changing". The results showed that about 70% of patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative, axillary node–negative early-stage breast cancer, who received a midrange (intermediate) score on the Oncotype Dx test, could be spared chemotherapy. The trial found no difference in the disease-free survival whether these women were treated with endocrine therapy alone or with the combination of endocrine therapy with chemotherapy. About half of all breast cancers are hormone receptor positive, HER2 negative, and axillary node negative, like the trial population, but up to 30% of patients have incurable recurrences by 10 years. Adjuvant chemotherapy is typically recommended to reduce this risk for relapse, but the absolute benefit is small (3% to 5%). Patients who obtain a high score defined as 26 or higher, are considered to be at high risk for relapse and so are considered to benefit from chemotherapy. Patients who obtain a low score (0 to 10) are considered to have a very low rate of distant recurrence (2% at 10 years), and that recurrence is not likely to be affected with use of adjuvant chemotherapy. Thus, these women can skip it.

3. Incorporating Genomics into the care of patients with advanced breast cancer. Metastatic breast cancer is a very heterogeneous disease. Recent advances in genomic sequencing have revealed genetic diversity between patients and distinct subclonal cell populations within the same patient, across metastatic tumor sites and during treatment. Genomic heterogeneity can be studied at the single cell level by using single cell sequencing, at the level of a few dozen to a few hundred genes by using targeted sequencing, or at the level of the entire exome or genome by using whole-exome sequencing (WES)

or whole-genome sequencing (WGS). Results from these assays have important clinical utility in selecting patients for therapy when drug efficacy depends on the mutation status of a gene.

Clinical NGS reports typically list presumed driver alterations with the resulting changes in the protein code. Common single-site alterations are typically reported as mutations of the protein. However, the same genomic alteration could also be reported at the DNA sequence level indicating a nucleic acid change. More complex alterations affect multiple amino acids. Larger genetic aberrations can cause amplification and deletions of entire genes or chromosomal regions encompassing many genes. Larger alterations reported include amplifications/deletions and fusions. Amplifications and deletions are reported when specific genomic regions are detected in greater/fewer NGS reads than expected by chance.

A key principle underlying treatment selection is „oncogene addiction." This means that tumors are continuously addicted to the driving growth signal from an oncogene even after the tumor appears. This concept is validated across numerous oncogenes in clinical and preclinical contexts, and we regard it as a general principle underlying selection of targeted drug therapy.

Available clinical practice guidelines do not recommend genomic testing of tumors in routine practice because of limited evidence of clinical utility to guide selection of systemic therapy for patients with advanced breast cancer.Genomic testing results may be relevant to determine eligibility for clinical trials with investigational agents. This approach may be particularly relevant for patients with advanced breast cancer, for whom standard treatments are minimally effective.

References:

1. ASCO educational book 2018
2. Chavez-MacGregor M, Mitiendorf EA, Clarke CA, et al. Incorporating tumor characteristics to the American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. Oncologist. 2017;22:1292-1300.
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al.Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710. Epub 2018 Jun 3.
4. Oesper L, Satas G, Raphael BJ. Quantifying tumor heterogeneity in whole-genome and whole-exome sequencing data. Bioinformatics.2014;30:3532-3540.
5. AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium. Cancer Discov.2017;7:818-831.

Новитети у системској терапији карцинома дебелог црева у 2018. години

Тамара Урсуловић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

У свету, у 2018, постоји 9 група лекова за лечење метастатског колоректалног карцинома (енг. metastatic colorectal carcinoma, mCRC): 1. Флуоропиримидини 2. Иринотекан 3.Оксалиплатина_4.Цетуксимаб и Панитумумаб, моноклонска антитетла (МоАт) на рецептор за епидермални фактор раста (енг. EGFR) 5. Бевацизумаб, МоАт усмерено на васкуларни ендотелијални фактор раста (енг.VEGF) и Рамуцирумаб, рекомбиновано МоАт на VEGF рецептор 2 (VEGFR-2), који блокира његову активацију 6. Афлиберцепт, рекомбинован фузионисани протеин који блокира три протеина, потребна за стварање крвних судова, да се вежу за своје рецепторе: интраваскуларни и екстраваскуларни VEGF-A, VEGF-B, и фактор раста плаценте (PlGF) 7. Регорафениб, орални мултикиназни инхибитор, доминантно ангиогених тирозин киназа (VEGF рецептори 1 - 3). 8. Трифлуридин- типирацил (TAS-102), орални цитотоксични агенс који се састоји од две различите активне супстанце: 1. трифлуридин је нуклеозид аналог (цитотоксични антиметаболит који инхибира тимидилат синтазу и након модификације у туморским ћелијама се инкорпорише у ДНК и изазива прекид ланца) и 2. типирацил који инхибише трифлуридин метаболизам и тако спречева да се трифлуридин разгради у организму и да делује дуже 9. Имунотерапија са „checkpoint" инхибиторима који циљају рецептор програмиране ћелијске смрти 1 (eng.programmed cell death 1,PD-1; ниволумаб, пембролизумаб) могу бити корисни за одмаклу болест са високом микросателитском нестабилности или дефицијентним тзв. „mismatch repair" (dMMR) mCRC који је прогредирао након конвенционалне хемиотерапије. У Србији, ова палета лекова је много мање доступна.

Упркос темпу клиничких испитивања, још увек није установљан оптимални третман mCRC. Генерално речено, много је важније да пацијент буде лечен свим доступним лековима, него којим редоследом ће се то одвијати.

У 2017. и 2018. години се доста публиковало о примени анти EGFR терапије у првој линији системске терапије у зависности од примарне локализације mCRC (десни и леви колон). Код већине пацијената са RAS/BRAF немутираним (eng. wild type, wt) mCRC и туморима на левој страни колона

системско лечење треба започети са анти EGFR Ат и хемиотерапијом. Десностране туморе, RAS/BRAF wt, треба лечити безацизумабом са хемиотерапијом у првој линији, а анти EGFR агенсе чувати за наредне терапијске линије; осим ако се жели брз одговор.

Као новитет у 2018., на питање да ли се резистенција на анти EGFR лекове може превазићи коришћењем BRAF инхибитора, покушала је да одговори, BEACON рандомизована клиничка студија фазе III. Прва група је лечена BRAF инхибитором енкорафенибом, +/-MEK инхибитором биниметинибом и анти EGFR антителом цетуксимабом. Контролна група је у терапији имала иринотекан-цетуксимаб или ФОЛФИРИ-цетуксимаб. Сви пацијенти су претходно прошли 1-2 терапијска режима. У прелиминарном извештају на 30 пацијената који су примали енкорафениб плус биниметиниб и цетуксимаб, комбинација је била добро толерисана. Терапијски одговор је износио 41% уз један комплетни одговор. Иако подаци нису велики, ова трострука комбинација се чини разумна опција за терапију пацијената са немутираним RAS и BRAFV600E мутираним mCRC.

Опсервациона Correlate студија је евалуирала „real world" податке о ефикасности и безбедности Регорафениба у лечењу mCRC. Иницијално ниже почетне дозе лека у клиничкој пракси од препоручене (160мг), нису дале значајно мању ефикасност.

Финални резултати PETACC- 6 студије су показали да нема значајне користи додавања Оксалиплатине хемиотерапији и адјувантној хемиотерапији пацијентима са локално узнапредовалим карциномом ректума.

Кључне речи: колоректални карцином, BRAF инхибитор, терапија.

Novelties in systemic therapy of colorectal cancer in 2018

Tamara Ursulovic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

In 2018, there are nine classes of active agents for treatment of mCRC:. 1. Fluoropyrimidines 2. Irinotecan 3. Oxaliplatin 4. Cetuximab and Panitumumab, monoclonal antibodies (MoAb) directed against the epidermal growth factor receptor (EGFR) 5. Bevacizumab, a targeting the vascular endothelial growth factor (VEGF), and ramucirumab, a recombinant MoAb that binds to the VEGF receptor 2 (VEGFR-2), blocking receptor activation 6. Aflibercept, a recombinant fusion protein consisting of VEGF-binding portions from the human

VEGF receptor 1 (VEGFR-1) and VEGFR-2 fused to the Fc portion of human immunoglobulin G1 (IgG1), functions as a decoy receptor that prevents intravascular and extravascular VEGF-A, VEGF-B, and placenta growth factor (PlGF) from binding to their receptors 7. Regorafenib, inhibitor of angiogenic tyrosine kinases (including the VEGF receptors 1 to 3), as well as other membrane and intracellular kinases 8. Trifluridine-tipiracil (TAS-102), an oral cytotoxic agent that consists of the nucleoside analog trifluridine (a cytotoxic antimetabolite that inhibits thymidylate synthase and, after modification within tumor cells, is incorporated into DNA, causing strand breaks) and tipiracil, a potent thymidine phosphorylase inhibitor, which inhibits trifluridine metabolism and has antiangiogenic properties as wellb 9. Immunotherapy with an immune checkpoint inhibitor that targets the programmed death receptor-1 (PD-1; ie, nivolumab, pembrolizumab) may be beneficial for advanced high microsatellite instability or deficient mismatch repair (dMMR) mCRC that has progressed following conventional chemotherapy.

Despite the pace of clinical research, the best way to combine and sequence all of these drugs to optimize treatment is not yet established. In general, exposure to all active drugs, as appropriate, is more important than the specific sequence of administration.

When a biologic agent is chosen as a component of first-line therapy, treatment with an anti-EGFR antibody rather than bevacizumab for patients with RAS/*BRAF* wt mCRC and a left-sided primary tumor. For most patients with RAS/*BRAF* wt mCRC and a right-sided primary tumor, bevacizumab rather than an anti-EGFR antibody in conjunction with first-line chemotherapy, although anti-EGFR agents could be used for later lines of therapy.

Whether resistance can be overcome through the use of a *BRAF* inhibitor was addressed in the randomized phase III BEACON trial in patients with *RAS* wild-type *BRAF* V600E mutant progressive mCRC that compared cetuximab plus the *BRAF* inhibitor encorafenib (+/- the MEK inhibitor binimetinib) versus cetuximab plus irinotecan. Clinical activity was encouraging with an overall response rate of 41%, and at least one complete response. Although the data are not robust, the combination of vemurafenib plus an anti-EGFR agent and irinotecan is a reasonable option for second-line therapy in patients who have *RAS* wild-type but *BRAF* V600E mutant mCRC.

Correlate opservational study, the safety and effectiveness of Regorafenib for treatment of mCRC in real world clinucal practice were evaluated.

Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine ± oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of

PETACC-6 was shown there was no benefit in adding oxaliplatin to CRT and adjuvant CT in patients with locally advanced rectal cancer.

Key words: colorectal cancer, BRAF inhibitor, therapy

References:

1. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer. 2017;70:87.
2. Van Cutsem E, Cuyle P-J, Huijberts S, et al. BEACON CRC study safety lead-in (SLI) in patients with BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy and tumor markers (abstract). J Clini Oncol 36,2018 (suppl 4S; abstr 627). Abstract available online at https://meetinglibrary.asco.org/record/155628/abstract (Accessed on January 30, 2018).
3. Kopetz S, McDonough SL, Lenz H-J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406) (abstract). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3505). Abstract available online at http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_194502.html (Accessed on July 24, 2017).
4. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(10):1065. Epub 2014 Jul 31.
5. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB 3rd, Blanke CD, Diasio RB, Grothey A, Lenz HJ, Meropol NJ, Ramanathan RK, Becerra CH, Wickham R, Armstrong D, Viele The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. Oncologist. 2007;12(1):38.

Новитети у системској терапији *non-colorectal* гастроинтестиналих карцинома у 2018. години

Кукић Биљана

Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица

Стандардна терапија код болника са гранично ресектабилним аденокарциномом панкреаса је ресекција праћена адјувантном хемотерапијом. Спроведене клиничке студије показују да корист неоадјувантног третмана док метастатски карцином панкреаса (мПК) има и даље лоше 5-годишње укупно преживљавање које је мање < 5%. ФОЛФИРИНОКС протокол

је показао супериорност у односу на гемцитабин у терапији мПЦ и у смислу продуженја времена до прогреисје болести и укупног преживљавања али на рачун повећане токсичности и често огераничавајуће периферне неуропатије изазване оксалиплатином. *GI PRODIGE 24 / CCTG PA.6* студија испитивала је ефикасност ФОЛФИРИНОХ терапије у односу на стандардну терапију гемцитабином у адјувантном третману карицнома панкреаса. Аутори су закључили да адјувантни ФОЛФИРИНОКС сигуран и да значајно продужава време до прогресије болести и укупно преживљавање у поређењу гемцитабином. *PRODIGE 35-PANOPTIMOX* студија је је имала за циљ процену ефикасности терапије одржавања са 5ФУ/ЛВ након Фолфиринокс терапије код боленсика са метастатским карнцомом панкреаса. Терапија одржаваља се показала ефикасном код пацијената са контролисаном болести после индукционе Фолфиринокс терапије. *PREOPANC-1* мултицентрична студија је испитивала ефикасност преоперативне хемиорадиотерапије код пацијентата са гранично ресектабилним карциномом панкреаса . Ова студија је показала да је укупно преживљавање и проценат РО ресекција значајно бољи у групи која је примила преоперативну терапију. *ASPECT* студија је највеће рандомизовано контролисано испитивање хемопревенције код пацијената са Барретовим езофагусом које је показало да високе дозе ППИ и терапија хемопревенције аспирином, посебно у комбинацији значајно смањују стопу смртности, ЕА или појаву хгд у овој групи болесника. *JACCRO GC-07* кличничка студија је испитивала ефикасност комбиноиване терапије С-1/доцетаксел у адјувантном третману код болесника оперисаних у 3- ћем стадијуму каринцома желица (након РО ресекције-Д2 гастректомије) у односу на монотепију са С1. Резултати ове студије препоручују комбиновану терапију као нови стандард у третману болесника оперисаних у трећем стадијуму карцинома желуца. *KEINOTE-061* студија је фаза 3 клиничког испитивања која је испитивала ефиксност пембролизумаба код претходно третираних узнапредовалих карцинома гастероезофагеланог прелаза и гастричних карцинома коју су прогредирали након прве линије хемиотерапије на бази платине и флуоропиримидина. Није било разлике у времену до прогресије болести али су одговори на пембролизумаб били трајнији и пембро је смањио ризик од смрти за 18% у односу на полихемиотерапију. Ефикасност је била очигледнија код пацијената у добром перформанс статусу и од онох са повећаним нивоом експресије ПД-Л1. *REACH-2* је студија дизајнирана да потврди ефикасност РАМ (ramucirumaba) у терапији боленсика са ХЦЦ-ом и са базним вредностима АФП ≥ 400 Нг/мл је пока-

зала да РАМ смањује ризик од смрти за 29% код болесника са ХЦЦ и АФП ≥ 400 Нг/који су имали погресију болести или су били нетолерантни на Сорафениб.

Novelties in systemic therapy of non-colorectal gastrointestinal cancers in 2018

Biljana Kukic

Institute of oncology, Sremska Kamenica

Standard of care for patients with (borderline) resectable pancreatic adenocarcinoma is resection followed by adjuvant chemotherapy but previous studies suggest a benefit of neoadjuvant treatment. Metastatic pancreatic cancer (mPC) still harbors a dismal prognosis (5-year overall survival <5%). FOLFIRINOX demonstrated the superiority of 6-month chemotherapy over gemcitabine in metastatic pancreatic carcinoma in terms of PFS and OS at the expense of higher toxicity, often limiting, peripheral neuropathy with oxaliplatin. GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial assessed the benefit of mFOLFIRINOX vs gemcitabine in the adjuvant setting concluded that adjuvant mFOLFIRINOX is safe and significantly improves DFS, MFS and OS compared to gemcitabine. Randomized Phase II trial PRODIGE 35-PANOPTIMOX was aimed to assess an oxaliplatin 'stop-and-go' strategy and an alternative sequential strategy in mPC.Maintenance with LV5FU2 appears to be feasible and effective in patients with mPC controlled after 4m of induction chemotherapy with FOLFIRINOX. PREOPANC-1 multicenter phase III randomized controlled trial evaluate the effect of preoperative chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer.Primary endpoint was overall survival OS.Preliminary data show that preoperative chemoradiotherapy significantly improves outcome in (borderline) resectable pancreatic cancer compared to immediate surgery. Phase III randomized ASPECT trial evaluated the efficacy of aspirin and high dose acid suppression in preventing oesophageal carcinoma in patients with Barret oseophagus.The primary endpoint was time to all-cause mortality or EA or HGD. This largest randomized controlled chemoprevention trial in patients with Barrett's esophagus shown that PPI high dose and aspirin chemoprevention therapy, especially in combination significantly reduces rates of death, EA or HGD occurrence and is safe. JACCRO GC-07 trial -postoperative adjuvant chemotherapy with S-1/docetaxel after D2 gastrectomy recom-

mended as the new standard of care for patients with pstage III GC.KEYNOTE-061 phase 3 study of pembro vs PTX for previously treated advanced G/GEJ adenocarcinoma that progressed after first-line chemo containing platinum and fluoropyrimidine show no difference in PFS or ORR but pembro responses were more durable Pembro reduced the risk of death by 18% vs PTX and effect was more evident in pts with ECOG PS 0 and with increasing PD-L1 expression. REACH-2 trial was designed to confirm the benefit of ramucirumab (RAM) treatment in pts with baseline AFP ≥400 ng/mL in HCC patients who progressed on or were intolerant to sorafenib. This trial show a significant survival benefit, with RAM treatment reducing the risk of death (29%) in pts with HCC and AFP ≥ 400 ng/mL.

References

1. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Chia-chi Wei A, Raoul JL et all. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. J Clin Oncol 2018, 36 (suppl); abstr LBA4001
2. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet et all. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). J Clin Oncol 2018,36 (suppl); abstr 4000
3. Geertjan Van Tienhoven, Eva Versteijne, Mustafa Suker, Karin B.C. Groothuis, Olivier R.et all other Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1) : A randomized, controlled, multicenter phase III trial. J Clin Oncol , 2018;36 (suppl): abstr LBA4002
4. Jankowski J, de Caestecker J, Love S, Reilly G, Ang Y, Ragunath K, Tucker A, Penman I et all. AspECT Trial Team; University of Central Lancashire, Preston, United Kingdom; University Hospitals... Chemoprevention of esophageal cancer with esomeprazole and aspirin therapy: Efficacy and safety in the phase III randomized factorial ASPECT trial. J Clin Oncol , 2018:36 (suppl); abstr LBA4008
5. Kodera Y, Yoshida K, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T et all. A randomized phase III study comparing S-1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial). J Clin Oncol 2018,36 (suppl) : abstr 4007
6. Fuchs CS, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH et all. Pembrolizumab (pembro) vs paclitaxel (PTX) for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase 3 KEYNOTE-061 trial. J Clin Oncol 2018, 36 (suppl):abstr 4062
7. Zhu AX, Kang YH, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM et all. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. J Clin Oncol 2018, 36 (suppl): abstr 4003

Новитети у системској терапији гинеколошких карцинома у 2018. години / Novelties in systemic therapy of gynecological malignancies in 2018

Маријана Миловић Ковачевић / Marijana Milovic Kovacevic

Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602.

Background: A phase III non-inferiority trial comparing upfront primary debulking surgery (PDS) and neoadjuvant chemotherapy (NAC) for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers was conducted (JCOG0602). Previously , two tudies, EORTC55971 and CHORUS demonstrated non-inferior overall survival (OS) of patients treated with NAC. The first results were reported reduced invasiveness of NAC setting treatment (NACT) compared to PDS setting treatment (PDST) in analysis of short-term outcomes of JCOG0602. This is a final analysis including primary endpoint of OS. **Methods:** Target cancer was diagnosed by 1) imaging studies (CT and/or MRI), 2) cytology of ascites, pleural effusions or fluids obtained by tumor centesis, and 3) CA125 > 200 U/ml and CEA < 20 ng/ml. Patients were randomized to PDS arm (PDS followed by 8 cycles of paclitaxel and carboplatin, i.e. TC regimen) and NAC arm (4 cycles of TC, interval debulking surgery [IDS], 4 cycles of TC). Planned sample size was 300 with 3-year OS of 25% in PDS arm, 30.3% in NAC arm and non-inferiority margin of hazard ratio (HR) of 1.161 (these corresponds to median OS of 18 months in PDS arm, 20.9 months in NAC arm and non-inferiority margin of 2.5 months), one-sided alpha of 5% and 80% power. **Results:** From Nov 2006 to Oct 2011, 301 patients (149 PDS arm and 152 NAC arm) were randomized. Median OS was 49.0 months in PDS arm and 44.3 months in NAC arm. HR was 1.052 [90.8%CI 0.835-1.326] and one-sided non-inferior p value was 0.24. Median progression-free survival was 15.1 months for PDS arm and 16.4 months for NAC arm (HR: 0.987 [95%CI 0.774-1.259]). In PDS arm 147/149 underwent PDS. 49 of them and 130/152 in NAC arm underwent IDS. Complete resection was achieved in 12% (17/147) of PDS and 31% (45/147) of PDS ± IDS in PDS arm and in 64% (83/130) of IDS in NAC arm. Optimal surgery (maximum residual tumor < 1cm) was achieved in 37% (55/147) of PDS and 63% (92/147) of PDS ± IDS in PDS arm and in 82% (107/130) of IDS in NAC arm. **Conclusions:** The non-inferiority of NAC arm was not confirmed and NACT cannot be always a substitute for PDST. Further studies may be necessary to demonstrate a role of NACT for more limited target.

Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17.

Background: Bevacizumab (BEV) is approved in recurrent ovarian cancer (rOC) for patients not previously treated with the drug. This study aimed at evaluating whether the addition of BEV to a platinum-based chemotherapy prolongs progression-free survival (PFS) for rOC patients who had already received it during first line. **Methods:** FIGO stage IIIB-IV rOC patients relapsing at least 6 months after last dose of platinum, who had received BEV during first-line treatment, ECOG PS≤2, were randomized to 6 cycles of platinum-based doublets (carboplatin/paclitaxel or carboplatin/gemcitabine or carboplatin/PLD) with or without BEV administered concomitant with chemotherapy and as maintenance until disease progression. The primary endpoint is PFS. With 90% power in detecting a 0.67 HR, with 2-sided α error 0.05, 265 events were needed. All efficacy analyses are done on an intention-to-treat basis. PFS and OS curves are estimated by Kaplan-Meier method, and compared with a two-sided log-rank test. Toxicity is graded according to NCI-CTCAE v 4.0. **Results:** 405 pts were enrolled. Median age was 61; 64% of patients had progressed ≥12 months after last dose of platinum and 72% of patients after completion of first-line BEV maintenance. With a median follow-up of 20.3 months, 304 PFS events and 147 deaths were recorded. Median PFS was 8.8 months and 11.8 months without and with BEV, respectively (HR 0.51, 95%CI: 0.41-0.64, p < 0.001). Median OS was 27.1 months and 26.7 months without and with BEV, respectively (HR 1.00, 95%CI: 0.73-1.39, p = 0.98). Severe (≥G3) hypertension (27.5% vs 9.7%, p < 0.001) and proteinuria (4% vs 0, p = 0.007) were more frequent with BEV. **Conclusion:** This study shows that for rOC patients previously treated with BEV in first line relapsing ≥6 months after last platinum, rechallenge with BEV in combination with platinum-based doublets is associated with a significantly prolonged PFS, with expected toxicity.

A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study.

GOG-0213 is an international, open-label, randomized phase 3 trial in women with PSOC with two objectives: 1) to study the addition of B to paclitaxel/carboplatin concurrently and as maintenance; and 2) to evaluate the impact of SSC. The primary endpoint is overall survival (OS). **Conclusions:** SSC can be safely performed in patients with PSOC, but did not improve OS in this popu-

lation. Additional analyses (e.g. impact of PFI, SSC outcome, disease burden and chemotherapy regimen on OS by SSC allocation) are underway and will be presented.

Preliminary results from CECILIA, an open-label global safety study of bevacizumab, carboplatin and paclitaxel therapy for metastatic, recurrent or persistent cervical cancer.

In GOG-240, adding bevacizumab to cisplatin/paclitaxel or topotecan/paclitaxel therapy for metastatic, recurrent, or persistent cervical cancer significantly improved OS (primary endpoint), PFS, and ORR, with no significant deterioration in QoL. Safety analyses suggested an increased incidence of fistulae compared with previous experience in other tumor types. This was driven by an elevated incidence of GI-vaginal fistula, all occurring in patients with prior chemoradiation. In many countries, carboplatin/paclitaxel is the preferred chemotherapy backbone in advanced cervical cancer. The CECILIA study (NCT02467907) is assessing the safety and effectiveness of bevacizumab with carboplatin/paclitaxel in healthcare settings outside the US. Preliminary results from CECILIA suggest that the combination of bevacizumab with carboplatin and paclitaxel is a feasible first-line therapy for metastatic, recurrent, or persistent cervical cancer.

Reference:

1. Takashi ONDA, Toyomi Satoh, Toshiaki Saitoet al. J Clin Oncol 36, 2018
2. Sandro Pignata, Domenica Lorusso, Florence Joly, et al. J Clin Oncol 36, 2018
3. Robert L. Coleman, Danielle Enserro, Nick Spirtos, et al.
4. Andres Redondo, Nicoletta Colombo, Lydia Mary Dreosti,et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 5528)

Новитети у системској терапији карцинома плућа у 2018. години

Даворин Радосављевић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Карцином плућа представља последњих година поље великог и плодоносног истраживања, са значајним новинама у познавању биологије тумора и формулисању нових класа лекова – молекуларно циљане и имунолошке терапије. Цитотоксична хемиотерапија је и даље основа лечења и неситноћелијског *(NSCLC)*, а поготово ситноћелијског карцинома плућа,

али њен развој је завршен пре десетак година. Напредак у молекуларној патологији карцинома плућа даје сталне резултате у терапији, који се могу сматрати веома значајним, и односе се на селекционисане групе пацијената. С друге стране, на новим основама постављена имунолошка терапија, као инхибиција „*check-point*" рецептора (*CPI*), остварује иновативне, веома охрабрујуће резултате у многим солидним туморима, а нарочито у неситноћелијском карциному плућа.

У 2018.години новину представља велики број клиничких студија у којима се испитују комбинације цитотоксичне хемиотерапије са имунотерапијом у првој линији лечења. Биомаркер *PD-L1* послужио је да селекционише пацијенте за примену једног *CPI*, пембролизумаба, у првој линији лечења, код оних чији тумори експримирају овај биомаркер у више од 50% туморских ћелија, али није могао бити примењен на све испитиване индикације, нити на све лекове у одмаклом *NSCLC*. Рационала за комбиновање са цитотоксичном хемиотерапијом нађена је у потреби бољих резултата лечења у првој линији, где је и могуће постићи највећу активност терапије, поготово што жељених 50% и више експресије *PD-L1* има само до 30% пацијената са одмаклим *NSCLC*. Не мање важно је и да цитотоксична хемиотерапија убија туморске ћелије и активацијом имуних ћелија.

На овогодишњем ASCO састанку саопштени су резултати студије Key*Note* 407 код пацијената са метастатским сквамоцелуларним карциномом, у којој је комбинацији карбоплатин/наб-паклитаксел у једној грани рандомизоване студије III фазе додат пембролизумаб: укупно преживљавање *(OS)* било је значајно дуже у комбинованој грани, 15.9 према 11.3 месеца (*p*=0.0008, *HR*=0.64), са знатном користи у у свим *PD-L1* подгрупама, а слични резултати су постигнути и за преживљавање без знакова прогресије *(PFS)* са *HR*=0.56, и за терапијски одговор (*RR*), 58.4% према 35%, *p*=0.0004. Друга важна студија, на неки начин упоредна, је Key*Note 042*, где је, по узору на предходно позитивну KN0*24*, пембролизумаб дат као моно-терапија у првој линији, и упоређен са платинским дублетом, сада код пацијената са експресијом *PD-L1* ≥1% (у KN0*24* услов је био *PD-L1* ≥50%): *OS* је поново зависио од *PD-L1* експресије (са ≥50% медијана *OS* била је 20.0 према 12.2 месеца, *HR*=0.69; са ≥20% 17.7 према 13.0 месеци, *HR*=0.77 ; са ≥1% 16.7 према 12.1 месец, *HR*=0.81). У овој студији није био дозвољен *cross-over*.

Новину у комбиновању унеле су *IMPower* студије, јер су пацијенти у *IMPower* 150 студији у једној од три гране за несквамоцелуларни метастатски *NSCLC* примили хемиотерапијски дублет паклитаксел+карбоплатин (*PC*) и са анти-*PD-L1* агенсом атезолизумабом и са анти-*VEGF* бевацизума-

бом. Ово тројно комбиновање донело је предности у преживљавању, па је тако медијана *OS* тројне комбинације према комбинацији бевацизумаб+хемиотерапија била 19 према 14.7 месеци (није било предности поређењем атезо+*PC* према бев+*PC*). И овде је висока *PD-L1* експресија доприносила бољем укупном преживљавању: 22.5 према 16.4 месеца, док је код *PD-L1* негативних тумора медијана *OS* била 17.1 према 14.1 месец. Од значаја је и *IMPower* 131 студија, за сквамоцелуларне карциноме, овде разумљиво без бевацизумаба. Први резултати, такође саопштени на ASCO састанку, показују побољшање *PFS* после 12 месеци: 24.7% према 12% за грану са атезолизумабом, и даље са значајем високог *PD-L1*, где је *HR*=0.44 а код негативног *PD-L1*, *HR* је био 0.81.

Потреба за биомаркером бољим од *PD-L1*, у *NSCLC*, болести која има високу стопу мутационог оптерећења, водила је одређивању великог мутационог оптерећења (TMB – *tumor mutation burden*) и у *Check Mate* 227 студији показано је да предходно нелечени пацијенти са великим *TMB* (≥10 *mutations per megabase*) имају највише користи од комбинације два *CPI*, ипилимумаба (anti-*CTLA4*) и ниволумаба (*anti-PD-1*), у поређењу са само цитотоксичном хемиотерапијом или комбинацијом ниволумаба са хемиотерапијом.

Novelties in systemic therapy of lung cancer in 2018

Davorin Radosavljevic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Lung cancer is a field of great and fruitful research in recent years, with significant achievements in the understanding of tumor biology and the formulation of new classes of drugs - molecular targeted and immune therapies. Cytotoxic chemotherapy is still the basis of treatment in non-small cell lung cancer (NSCLC), but its development was completed ten years ago. Advances in the molecular pathology of lung cancer give consistent results in therapy, which can be considered very significant, referring to the selected patient groups. On the other hand, based on new principles, immune therapy, as an inhibition of the „check-point" receptor (CPI), achieves innovative, very encouraging results in many solid tumors, especially in non-small cell lung cancer.

In 2018, a large number of clinical studies regarding combination of cytotoxic chemotherapy with immunotherapy in first-line setting have been presented. Biomarker PD-L1 has been used to select patients for one of CPIs,

pembrolizumab, in those whose tumors express this biomarker in more than 50% of tumor cells, but this could not be applied to all investigated indications or to all CPIs in the metastatic NSCLC. The rationale for combining with cytotoxic chemotherapy was found in the need for a better treatment results in the first line, the setting with highest treatment activity, especially since only up to 30% of patients with metastatic NSCLC have PD-L1 expression of 50% or more. No less important is that cytotoxic chemotherapy kills tumor cells also by activating immune cells.

At this year's ASCO meeting, the results of the KeyNote 407 study in patients with metastatic squamous carcinoma were presented: the combination of nab-paclitaxel/carboplatin in the randomized phase III study was added to pembrolizumab; overall survival (OS) was significantly longer in the combined arm, 15.9 vs 11.3 months (p = 0.0008, HR = 0.64), with significant benefit in all PD-L1 subgroups; similar results were achieved for progression-free survival (PFS), with HR = 0.56, and for response rate (RR), 58.4% vs. 35%, p = 0.0004. Another important study, in a way comparable with previously positive KeyNote 024, is KeyNote 042, where pembrolizumab was given as monotherapy in the first line, and compared with the platinum doublet, now in patients with PD-L1≥1 % (in the KN024 PD-L1≥50% tumors only were included): OS again depended on PD-L1 expression (in PD-L1 ≥ 50% median OS was 20.0 vs 12.2 months, HR = 0.69; in PD-L1 ≥ 20% 17.7 vs. 13.0 months, HR = 0.77 ;in PD-L1 ≥1% 16.7 to 12.1 months, HR = 0.81. In this study, cross-over was not allowed.

Innovative combinations were also used in IMPower studies, because patients in IMPower 150 study in one of three arms for non-squamous metastatic NSCLC received chemotherapy paclitaxel + carboplatin (PC) together with anti-PD-L1 agent atezolizumab and anti-VEGF bevacizumab. This triple combination yielded advantages in survival, so the median OS of the triple combination comparing to the combination of bevacizumab + chemotherapy was 19 vs 14.7 months (no advantage was demonstrated in comparing atezo + PC to the bev + PC). In this study also, high PD-L1 expression contributed to a better overall survival: 22.5 vs. 16.4 months, while for PD-L1 negative tumor median OS was 17.1 vs 14.1 months. IMPower 131 study, for squamous carcinomas (of course without bevacizumab), is also very important in this field. First results, reported at the ASCO meeting 2018, show an improvement in PFS after 12 months: 24.7% vs 12% for the atezolizumab arm. High PD-L1 contributed to the better results, HR = 0.44, while in PD-L1 negative tumors HR was 0.81.

The need for a biomarker better than PD-L1 in a disease with a high rate of mutational load, NSCLC, led to the determination of a high mutational burden

(TMB). In the Check Mate 227 study it was shown that previously untreated patients with large TMB (≥10 mutations per megabase) benefit most from a combination of two CPIs, ipilimumab (anti-CTLA4) and nivolumab (anti-PD-1), compared with only cytotoxic chemotherapy or a combination of nivolumab with chemotherapy.

Новитети у системској терапији уролошких малигнитета у 2018. години

Сузана Матковић, Нада Бабовић, Кристина Јушкић

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

У последњој декади значајно је измењена је парадигма лечења уролошких малигнитета и то, пре свега, карцинома простате, карцинома бубрежних ћелија и уротелијалног карцинома.

Велики помак је начињен у лечењу метастатског кастрацино-резистентног карцинома простате (мКРКП) увођењем у терапију нових хормонских лекова: ЦУП17 инхибитора абиратерона, антагонисте андрогеног рецептора ензалутамида, цитотоксичног лека кабазитаксела, имунотерапеутика сипулеуцел-Т и алфа-емитера радијума 223. На основу резултата клиничких испитивања фазе ИИИ ови лекови су се јасно позиционирали у пост-доцетакселској терапији мКРКП са утицањем на укупно преживљавање болесника (ОС). Резултати даљих истраживања су довели до померања примене неких од ових лекова у раније фазе болести тако да су неки од њих већ одобрени од стране Америчке агенције за храну и лекове (ФДА) за лечење метастатског кастрационо сензитивног карцинома простате.

Нови имунотерапеутици су постали део терапијског алгоритма узнапредовалог светлоћелијског карцинома бубрега, замењујући раније имунотерапијске модалитете уз утицај на ОС са прихватљивим профилом токсичности. ФДА је 2018.године одобрила примену анти PD-1 лека ниволумаба у комбинацији са анти CTLA-4 антигеном ипилимумабом у лечењу светлоћелијског карцинома бубрега средње или лоше прогозе у првој линији. Резултати рандомизоване студије фазе III, CheckMate 214, у коју је било укључено 847 пацијената, недвосмислено су показали статистички значајно продужење ОС и побољшање терапијског одговора у групи пацијената лечених комбинованом имунотерапијом (ниволумаб+ипилиму-

маб) у односу на сунитиниб. Ниволумаб је показао супериорност у погледу дужег ОС-а, бољег квалитета живота и повољнијег профила токсичности у односу на еверолимус код пацијента који су прогредирали на једну или више линија VEGF-циљане терапије чак и код одређеног броја пацијента са светлоћелијским карциномом бубрега лоше прогностичке групе. Резултати наведених студија инкорпорирани су у актуелне терапијске водиче (NCCN, EAU guidelines).

Имунотерапија је постала део терапијских водича и свакодневне клиничке праксе у свету узнапредовалог/метастатског уротелијалног карцинома. Са највишим нивоом доказа "check-point" инхибитори атезолизумаб и пембролизумаб препоручују се у првој линији лечења код пацијента који нису погодни за примену цисплатине, али и у другој терапијској линији, након прогресије на претходну, платинум-базирану системску терапију.

Кључне речи: уролошки малигнитети, имунотерапија, терапијски водичи

Novelties in systemic therapy of urological malignancies in 2018

Suzana Matković, Nada Babović, Kristina Juškić

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Medical oncology department, Belgrade, Serbia

In the last decade, the paradigm of the treatment of urological malignancies has been significantly changed, above all prostate cancer, renal cell cancer and urothelial cancer.

Great breakthrough has been made in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) by introducing new hormonal therapy CYP17 inhibitor abirateron, androgen receptor antagonist enzalutamide, cytotoxic drug cabazitaxel, immunotherapeutic sipuleucel-T and alpha emitter Radium 223. Based on the results of clinical trials phase III these drugs have clearly positioned in post docetaxel therapy of mCRPC with the impact on the overall survival (OS). The results of further research have led to displacing of some of these drugs into earlier stage of the disease, which is why some of them have been already approved by Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of metastatic castration sensitive prostate cancer.

New immunotherpy have become a part of therapy algorhitm of the advanced renal cell cancer, by substituting earlier immunotherapy modalities,

with the influence on OS and acceptable toxicity profile. FDA approved the use of anti PD-1 agent nivolumab in combinatiom with anti CTLA-4 agent ipilimumab for the treatment of clear cell renal cell cancer of intermediate or poor prognosis in the first line in 2018. The results of randomized phase III, CheckMate 214 trial, which included 847 patients, definitely showed statistically meaningful prolongation of OS and improvement of therapy response in the group of patients treated with combined immunotherapy (nivolumab+ipilimumab) compared to sunitinib. Nivolumab showed superiority considering longer OS, improved quality of life and more favourable toxicity profile compered to evrolimus in patients who progressed on one or more VEGF target therapy, even in certain number of patients with poor prognosis RCC. The results of mentioned trials have been incorporated in current therapy guidelines (NCCN, EAU guidelines).

Immunotherapy have become a part of therapy guidelines and everyday clinical practice in the world of advanced/metastatic urothelial cancer. „Checkpoint" inhibitors atezolizumab and pembrolizumab are, with the highest level of evidence, recommended in the first treatment line in patients who are unfit for platinum based therapy, as well as in the second therapy line, after progression on previous platinum therapy.

Key words: urological malignancies, immunotherapy, therapy guidelines

Reference:

1. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371: 424.
2. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2015. 16: 152
3. Powles, T., et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature, 2014. 515: 558.
4. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2017. 376: 1015.
5. Escudier, B.T., et al. CheckMate 214: Efficacy 316 and safety of nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for treatment-naïve 317 advanced or metastatic renal cell carcinoma, including 318 IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Ann Oncol, 2017. 28: :v605.

НАЦИОНАЛНИ ПЛАН БОРБЕ ПРОТИВ РАКА У СРБИЈИ – СКРИНИНГ ПРОГРАМИ
NATIONAL CANCER PLAN – SCREENING PROGRAMS

Примарна и секундарна превенција карцинома дебелог црева / Primary and secondary prevention of colorectal cancer
Зоран Кривокапић, Горан Баришић, Александар Секулић, Јована Росић, Младен Милошевић, Марко Миладинов 95

Организовани и опортуни скрининг карцинома дојке у Републици Србији / Organized mammography screening and opportunistic mammography screening in Serbia
Милошевић Зорица / Milosevic Zorica 97

Корелативни приказ Националних скринига рака дојке у Европи / Breast Cancer Screening Programs in Europe – a comparative analysis
Мирјан Надрљански / Nadrljanski M. 99

Национални план за борбу против рака у Србији 2018–2023
Радан Џодић, Нада Сантрач 100

Примарна и секундарна превенција карцинома дебелог црева / Primary and secondary prevention of colorectal cancer

Зоран Кривокапић,[1,2,3] Горан Баришић,[1,2] Александар Секулић,[2] Јована Росић,[1,4] Младен Милошевић,[5] Марко Миладинов[2]

[1] Медицински факултет Универзитета у Београду / Faculty of Medicine, University of Belgrade; [2] Клиника за дигестивну хирургију – Прва хируршка клиника, Клинички центар Србије / Clinic for Digestive Surgery – First Surgical Clinic, Clinical Centre of Serbia; [3] Српска академија наука и уметности, Београд / Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade; [4] Биолошки факултет Универзитета у Београду / Faculty of Biology, University of Belgrade; [5] Општа болница „Алексинац" – Алексинац / General hospital 'Aleksinac' – Aleksinac

Малигне болести постају све већи јавно-здравствени проблем и делују на укупно оптерећење друштва у савременом свету. Оне првенствено утичу на квалитет живота болесника, али, посредно, делују и на чланове њихових породица и имају брojне психосоцијалне последице. Малигне болести, такође, утичу и на економски положај породице и друштва у целини. Породици смањују приходе, а друштву повећавају издатке за лечење и негу оболелих.

Карцином дебелог црева је, ван сваке сумње, опака болест. Сваке године у свету се појави више од милион новооболелих људи, а више од пола милиона умире од ове болести. Рак дебелог црева заузима треће место по учесталости оболевања, а друго место по смртности међу свим малигним болестима. То је доминантно болест од које оболевају становници високо индустријализованих земаља. Највећа инциденца овог карцинома је уочена у Западној Европи, Северној Америци и Аустралији, а најнижа у Африци, Азији и Јужној Америци.

До сада познати фактори одговорни за настанак колоректалног карцинома су генетички фактор и фактор спољашње средине. Позитивна лична и породична анамнеза повећава ризик од настанка ове врсте рака. Наследне форме карцинома чине 5-7% од укупно свих колоректалних карцинома, а главни етиолошки фактор је јединствена генетичка предиспозиција. Фамилијарну форму чини око 25% свих колоректалних карцинома, што значи да чланови породице имају повећани ризик, али нису у ризику као они који поседују наследну форму карцинома. Највећу групу од око 70% чине такозвани спорадични карциноми који су последица исхрана и фактори животне средине.

Најбољи начин борбе против малигних болести јесте примарна превенција, односно спречавање разних штетних чинилаца и промоција тзв. позитивног понашања које се, пре свега, огледа у правилној исхрани, физичкој активности, што чешћој контроли телесне тежине, односно у промени стила живота. Међутим, ови облици превенције нису увек могући нити су у потпуности делотворни, поготову кад знамо да још увек нису познати сви узрочници ове тешке болести, те нисмо увек у могућности да предупредимо њихово деловање. Због тога је данас од великог значаја секундарна превенција, односно рано откривање болести, пошто је тада могуће њено лакше лечење, као и потпуно излечење у великом броју случајева.

Третман карцинома дебелог црева је и даље примарно хируршки. Последњих година нехируршки модалитети терапије добијају на великом значају. Преоперативно зрачење, пре- и постоперативна хемиотерапија су доказано унапредиле резултате хируршког лечења. Нажалост, свака терапија има своје мање или веће нежељене компликације које оптерећују квалитет живота пацијената ове опаке болести. Као и у лечењу других малигних болести тренд је у свету да се терапија прилагоди сваком појединачном пацијенту - персонилизација терапије. За тај корак су нам неопходни адекватни биомаркери који обухватају клиничко-патолошке факторе, пацијент и тумор, имиџинг маркере и на крају молекуларни профил сваког пацијента засебно. Ово је данас могуће учинити са већим степеном сигурности захваљујући сталном напретку дијагностичких метода, које нам омогућавају боље сагледавање стадијума болести и локалних карактеристика тумора. Хумани геном је прочитан и тако је отворен пут за персонализацију терапије у односу на одређене молекуларне и генске маркере карактеристичне за поједина обољења. Фармакокинетика је један од покушаја да се спрам комбинација алела на одређеним

генима одреди ефикасност или токсичност неког терапијског агенса и његове дозе.

Кључне речи: колоректални карцином, примарна превенција, секундарна превенција, персонализација терапије

Key words: colorectal cancer, primary prevention, secondary prevention, personalized treatment

Референце:

1. Krivokapić ZV, editor. KARCINOM DEBELOG CREVA – od prevencije preko karcinogeneze do metastaze. Beograd: Zavod za udžbenike i Srpska akademija nauka i umetnosti; 2018.

Организовани и опортуни скрининг карцинома дојке у Републици Србији / Organized mammography screening and opportunistic mammography screening in Serbia

Милошевић Зорица / Milosevic Zorica

Клиника за радиолошку онкологију и дијагностику, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд / Clinic for Radiation Oncology and Radiology, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; Медицински факултет Универзитета у Београду, Србија / Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Рак дојке је најчешћи малигни тумор и водећи узрок смрти од малигних болести код жена у Републици Србији. Од 2012. године у Србији је уведен организовани скрининг рака дојке. Скрининг тест је мамографија која се изводи у двогодишњем интервалу, а циљна група су здраве жене животне доби од 50 до 69 година. Обавезно је двоструко читање скрининг мамографија од стране два независна радиолога. Уколико не постоји консензус или се процени ризик од малигнитета, после двоструког читања мамографије је неопходно супервизорско тумачење. Основни циљ скрининга је откривање рака дојке у супклиничком стадијуму, када је и ефикасност лечења боља, што заједно доводи до смањења смртности, побољшања квалитета живота, смањења компликација и трошкова лечења. У програму организованог скрининга рака дојке учествују здравствене установе - домови здравља, опште болнице, клиничко-болнички и клинички центри, институти. Они морају да испуњавају критеријуме за скрининг мамографију: едуковани кадар, опрему, простор и контролу

квалитета програма организованог скрининга рака дојке, у делу извођења скрининг мамографије и евиденције о прегледаним женама у програму, укључујући и контролу рада мамографских јединица. Организацију и праћење програма скрининга спроводи Канцеларија за скрининг рака Института за јавно здравље Србије „Др Милан јовановић Батут" у сарадњи са Министарством здравља. Стручне препоруке за спровођење Програма, у складу са Уредбом о националном програму раног откривања карцинома дојке (Сл. Гласник РС бр. 73/2013) (1), обезбеђује Републичка стручна комисија Министарства здравља. Координацију рада здравствених установа на нивоу округа спроводи мрежа института и завода за јавно здравље у сарадњи са Канцеларијом за скрининг рака (2, 3). Опортуни скрининг је заснован на појединим центрима у које жене долазе самоиницијативно или по савету изабраног лекара или гинеколога (4). Наведени центри имају своје принципе контроле квалитета, недостатак систематског праћења и извештавања резултата, тако да у самој поставци носе ограничење могућности процене ефикасности скрининга. Надаље, интервал између скрининг мамографија је варијабилан (5). Ретроспективно гледано, у развијеним земљама, као и земљама у развоју опортуни скрининг претходи организованом скринингу, али такође паралелно остаје у извесној компетицији са организованим скринингом. У раду је дат преглед литературе која се односи на коегзистенцију два скрининга карцинома дојке.

Кључне речи: Дојка, Мамографија, Скрининг рака

Key Words: Breast, Mammography, Cancer Screening

Референце:

1. Уредба о националном програму раног откривања карцинома дојке (Сл. Гласник РС бр. 73/2013)
2. Jovanović V, Milošević Z, Kravić K, Veljković M. Nacionalni program organizovanog skrininga raka dojke u Republici Srbiji. U: Priručnik za sprovođenje i kontrolu kvaliteta u organizovanom skriningu raka dojke. Urednik: Jovanović V, Milošević Z, Radan Dž. Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut", 2017 (Beograd: Službeni glasnik). CIP – Katalogizacija u publikaciji, ISBN 978-86-7358-078-4 Narodna biblioteka Srbije, Beograd; str. 10-24.
3. Milošević Z. Mamografija i drugi pregledi u otkrivanju i praćenju bolesti dojki. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije,2015 (Beograd: Birograf). CIP – Katalogizacija u publikaciji, ISBN 618.19-07, ISBN 978-86-80401-18-8 Narodna biblioteka Srbije, Beograd.
4. Kikuchi M, Tsunoda H, Koyama T, Kawakita T, Suzuki T, Yamauchi H. et al. Opportunistic breast cancer screening by mammography in Japan for women in their 40s at our preventive medical center: harm or benefit? Breast Cancer 2014; 21:135–9.

5. Oue´draogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Amiel P, Dancourt F, Dumas A, Arveux P. Breast cancer screening programmes: Challenging the coexistence with opportunistic mammography. Patient Education and Counseling 2014; 97: 410–7.

Корелативни приказ Националних скринига рака дојке у Европи / Breast Cancer Screening Programs in Europe – a comparative analysis

Мирјан Надрљански / Nadrljanski M.

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд / Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; Медицински факултет, Универзитет у Београду / School of Medicine, University of Belgrade

Рак дојке представља најчешћи малигни тумор жена у ЕУ са око 464,000 регистрованих пацијенткиња на годишњем нивоу, што чини трећину свих малигних тумора жена и водећи узрок смртности од малигних болести код жена у ЕУ са око 131,000 смртних исхода, а са стопом обољевања, која је у порасту. Захваљујући организованим програмима раног откривања рака дојке – скринингу и примени адекватних терапијских модалитета, у већини развијених земаља, бележи се пад смртности од рака дојке са петогодишњом стопом преживљавања од 82% у ЕУ, уз варијације између региона. Декларација Европског Парламента о борби против рака дојке у ЕУ, заснована је на препоруци о планирању и спровођењу националних организованих мамографских скрининг програма и адекватном терапијском третману, што је дефинисано резолуцијана Европског Парламента 2003. и 2006. године, уз креирање докумената: водича за скрининг рака дојке и обезбеђивање квалитета у спровођењу скрининга. Поред чињенице да је скрининг рака дојке, у различитом периоду и са различтиом организацијом, уведен у већем делу територије ЕУ (ЕУ28), поред економске нејденакости, која утиче на скрининг и доступност терапијских модалитета, кључна слабост реализације скрининг програма у земљама ЕУ, остаје варијабилан одзив жена у оквиру циљне групе за скрининг. На основу процене ефикасности скрининга рака дојке за ЕУ28, подразумева се редукција стопе морталитета за 26% у току 6-11 година праћења.

Кључне речи: рак дојке, скрининг програми, Европа

Key words: breast cancer, screening programs, Europe

Национални план за борбу против рака у Србији 2018–2023

Радан Џодић, Нада Сантрач

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Малигне болести су један од најзначајнијих јавно-здравствених проблема у свету, па и у Србији. До 2032. године очекује се да ће оболети 25 милиона људи широм света, односно, оболевање од рака ће порасти за 70%. Према проценама Интернационалне агенције за истраживање рака, сваке године се региструје око 14 милиона нових случајева злоћудих болести широм света, а око 8 милиона људи стога умре (око 22.000 смртних исхода дневно). Сваке године у Републици Србији дијагностикује се око 37.000 нових случајева малигних болсети, а годишње од рака у Републици Србији умре око 21.000 људи.

Превенција малигних болести има огроман јавно-здравствени потенцијал и представља најефикаснији приступ контроли малигних болести. На више од 80% свих малигних болести могуће је утицати спречавањем или модификовањем фактора ризика, тј. спречавањем настанка болести. Једноставним мерама: елиминација пушења, избегавање употребе алкохола, правилна и здрава исхрана и довољна физичка активност, број новооболелих од рака се може редуковати за 40%.

Републичка стручна комисија за онкологију предложила је Министарству здравља план активности за активно учешће нације у борби против рака у виду Националног плана за борбу против рака 2018-2023 (у даљем тексту: План), према француском моделу.

Сарадња Републике Србије са Француском Владом и најпрестижнијим француским институцијама за лечење рака датира још од 2002. године. У оквиру пројекта Реформе високог школства, чији је координатор са српске стране био аутор овог текста Радан Џодић, око 100 онколога Србије и Црне Горе, различитих профила, усавршавало се у најбољим онколошким центрима у Француској, а трошкове усавршавања сносила је француска Влада. Поред тога, потписан је петогодишњи уговор о сарадњи у области онкологије између Универзитета, Медицинског факултета и Института „Пјер и Марија Кири" у Паризу и Универзитета, Медицинског факултета у Београду и Института за онкологију и радиологију Србије 15. децембра 2016. године у Паризу.

Обзиром на сарадњу у области онкологије, која траје више од деценије, и квалитет француског националног канцер плана, исти је адаптиран за наше услове и биће дат у Скупштину Србије на усвајање.

Циљ овог Плана је да се превенцијом и раним откривањем рака, применом савременог хируршког, радиотерапијског лечења, као и лечења иновативним лековима, излечи што више болесника, уз очување квалитета живота током лечења болести, али и после лечења.

Ради веће ефикасности, потребно је да се оптимизују руковођење Планом и програми у борби против рака, као и да се у потпуности укључе болесници и корисници здравственог система. Овај План, који се састоји од 8 главних циљева, треба да буде део националне здравствене стратегије.

Само целовитом применом Плана, биће могуће значајно смањити смртност од злоћудих болести у Србији, која је поредива са смртношћу од рака у развијеним земљама.

ТИРОИДНИ КАРЦИНОМ I
THYROID CANCER I

PLENARNO PREDAVANJE / PLENARY LECTURE: Preservation and Reconstruction of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Cancer Surgery
Akira Miyauchi 105

Genetics of thyroid cancer and its implications for the surgeon
Amit Agarwal 106

Papillary thyroid cancer – optimal management
Roma Pradhan 107

Улога биопсије сентинел лимфних чворова у оптимизацији хирургије тироидног карцинома
Нада Сантрач, Иван Марковић, Мерима Горан, Радан Џодић 109

Sentinel lymph node biopsy for optimizing thyroid carcinoma surgery
Nada Santrac, Ivan Markovic, Merima Goran, Radan Dzodic 112

Endoscopic Surgical Approaches for Thyroid Tumours: A Single Surgeon Experience from Tertiary Care centre in India
Gyan Chand 113

Robotic Thyroid Surgery: Current scenario
Euy Young Soh 114

PLENARNO PREDAVANJE / PLENARY LECTURE: Complications of thyroid surgery: original technique of in situ preservation of parathyroid glands for prevention of permanent hypoparathyroidism in thyroid surgery
Radan Dzodic, Nada Santrac 116

PLENARNO PREDAVANJE / PLENARY LECTURE: Complications of thyroid surgery: original technique of liberation of ligated laryngeal nerves for phonation recovery
Radan Dzodic, Nada Santrac 117

PLENARNO PREDAVANJE / PLENARY LECTURE: Preservation and Reconstruction of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Cancer Surgery

Akira Miyauchi

Department of Surgery, Kuma Hospital, Kobe, Japan

The most common complications in thyroid surgery include vocal cord paralysis (VCP) and hypoparathyroidism, both of which are known to compromise the patients' quality of life. Thyroid cancer often invades the recurrent laryngeal nerve (RLN), causing VCP. Most patients with thyroid cancer and VCP preoperatively require resection of the invaded portion of the RLN. The RLN may be accidentally transected during thyroid surgery. Transection or segmental resection of the unilateral RLN causes VCP. The symptoms are hoarseness, shortening of phonation time, and aspiration. Aspiration can be life threatening, as it can induce aspiration pneumonia, especially in elderly patients.

Even patients with thyroid cancer whose vocal cords are functional preoperatively, their RLN may be found being involved by the cancer. In such cases we have tried to preserve the nerve with sharp dissection, which sometimes resulted in significant thinning of the preserved nerve. We call this procedure 'a partial layer resection' of the RLN. Up to 83 % of such patients recovered their vocal cord function. However, a considerable number of such patients have needed segmental resections of the RLN during the surgery.

In the cases of segmental resection of the RLN or accidental transection of the RLN, we always try to reconstruct the nerve during the same surgery. The methods of reconstruction that we used are direct anastomosis of the transected cut ends, free nerve grafting to fill the neural defect, ansa cervicalis-to-RLN anastomosis, and vagus-to-RLN anastomosis. Following the direct anastomosis of the transected cut ends, the vocal cord on the side of the anastomosis does not restore normal motions. It is usually fixed at the median position. This is explained as the result of misdirected regeneration among

the adductor nerve fibers and the abductor nerve fibers of the RLN. Patient's voice, however, usually recovers to nearly normal because the reinnervated vocal cord recover from atrophy and restore tension during phonation. The reason why patient's voice recovers following ansa cervicalis-to-RLN anastomosis is also explained as similar as the above mechanism.

We have experienced nearly 500 cases of RLN reconstruction. We will show our techniques on the reconstruction and report our results including factors that influence on the phonatory outcome.

Key words: recurrent laryngeal nerve, vocal cord paralysis, thyroid cancer, thyroid surgery, phonation

Genetics of thyroid cancer and its implications for the surgeon

Amit Agarwal

Department of Endocrine Surgery, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences (SGPGIMS), Lucknow-226 014, India

The past 30 years have seen incredible advances in the science of endocrine surgery, like mapping and cloning genes for heritable endocrine syndromes, sequencing of human genome and NGS. Broad understanding of genes responsible for familial and sporadic endocrine cancer now exists and cell-signalling pathways susceptible to treatment have been defined. Genetic testing of at-risk family members and prophylactic surgery is now common. Development of small-molecule kinase inhibitors and targeted therapy in diagnosis and prognostication in endocrine cancer has likewise been improved using the results of mutation and gene expression data. I would like to highlight how these discoveries are being translated into real-world tests and therapies that will impact the practice of endocrine surgery today and in near future. There are limitations of optimal care of thyroid cancer and diagnostic uncertainty of FNAB results that are cytologically indeterminate. This is because of reliance on imperfect risk-stratification, criteria, paucity of therapeutic options for patients with refractory and progressive advanced thyroid cancer and sub-optimal surveillance strategies. Application of this translational research includes prospective surgical decision making, routine Preoperative Molecular testing in FNA specimens would help to select patients for surgery, to select the correct initial surgery, to choose whether to perform prophylactic CCLND, improving prognostication and use on Targeted therapy.

Molecular testing of FNAC especially in indeterminate results improves diagnostic accuracy and thyroid nodule risk stratification. Tests with high specificity like BRAF V600E-postive FNAC results signify a presumptive diagnosis of PTC, trigger pre-operative LN evaluation by USG and should prompt consideration of initial definitive thyroid surgery. Significant improvements towards understanding the molecular mechanisms that drive thyroid carcinogenesis have led to expansion of therapeutic options for patients with progressive and advanced thyroid cancer. To restore the RAI avidity of thyroid cancer therapeutic strategies dually targeting the two pathways. Thus personalized therapy with gene expression analysis leading to a specific targeting of upregulated pathway could one day improve therapeutic response rates. Thus it is acknowledged that improving the clinical care of patients with ACC will require a combination of basic science, translational research and clinical trials. From genetic testing to targeted therapies, translational research in endocrine cancer has improved care and outcomes in endocrine surgery but much work remains. Genetic markers will continue to help with difficult-to-diagnose cancers such as indeterminate thyroid nodules and malignant parathyroid and adrenal tumors. Further research in basic and clinical aspects of small-molecule kinase inhibitors will clarify the optimal use of these agents but the challenges of inhibitor resistance and paradoxical induction of related pathways remains a vexing problem. The plummeting cost of genetic sequencing promises dramatic advances in personalized, rational cancer therapy based on knowledge of specific pathways affected. Investigators and clinicians should feel encouraged by the strides made in translational endocrine cancer care and continue to integrate these findings into practice to deliver superior patient outcomes. I expect that familiarity with these breakthroughs and with the ongoing challenges in endocrine cancer surgery, will enhance clinicians abilities to apply the latest scientific developments to the optimal care of their patients.

Papillary thyroid cancer – optimal management

Roma Pradhan

Department of Endocrine Surgery, Dr Ram Manohar Lohia Institute of Medical Sciences, Lucknow-UP

Papillary thyroid cancer originates from follicular epithelial cells within the thyroid gland. This is the most common type of thyroid cancer and has a fa-

vourable prognosis. Papillary thyroid cancer (PTC) accounts for about 85% of DTC. Thyroid cancer has increased by three fold in the last few decades, so it is increasingly important for physicians and surgeons to understand the goals of treatment and appropriate follow up. Papillary thyroid cancer has excellent survival rates, so the focus must be not only to reduce the risk of recurrence, but to minimize treatment-related morbidity. Treatment for PTC includes surgery, radioactive iodine (RAI) and thyroid stimulating hormone (TSH) suppression.

The evaluation of PTC should begin with complete ultrasonography of the neck and guided fine needle aspiration (FNA) cytology from the nodules having features suspicious of malignancy which include calcifications, hypoechogenicity, or irregular margins, taller than wider in the transverse view. Cytology is reported according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Contrast enhanced CT scan or MRI is indicated in case of extrathyroidal extension, and retrosternal/retrocalvicular extension. Sometimes, bronchoscopy and/or esophagoscopy may be required to demonstrate intraluminal extension of tumor.

For papillary microcarcinomas, defined as PTC<1 cm, active surveillance may be considered. Follow up US is done at at six months after diagnosis, and then yearly to evaluate size of the PMC and LNs. Suspicious LNs should undergo FNA with Tg-washout. Indications for rescue surgery include increase in size of the PMC >3mm or metastasis in LN.

The most recent 2015 ATA guidelines propose lobectomy is acceptable for DTC <4cm without extrathyroid extension or LN metastases, with no history of neck radiation or familial thyroid cancer[4]. Near-total thyroidectomy or total thyroidectomy (TT) is recommended for any tumor >4cm, tumors with extrathyroidal extension, regional LN or distant metastases, or if postoperative RAI is definitively planned. The advantages of TT include decreased recurrence rates, improved surveillance with Tg levels, and it facilitates the use of RAI. The ATA guidelines recommend therapeutic central LN dissection (CLND) along with TT for any clinically positive LNs in level VI, and therapeutic lateral LN dissection for any biopsy proven metastatic LN in the lateral neck. Surgery for LN disease should include a compartment-oriented neck dissection rather than "berry picking" in order to decrease persistent or recurrent disease. Prophylactic CLND for PTC is controversial. It is recommended by the ATA for advanced T3 or T4 PTC or if lateral neck lymphadenopathy is identified. It is not recommended in cases of T1 or T2 PTC, non invasive PTC, indeterminate FNA results, or BRAF mutation in the primary tumor. Radioactive iodine treat-

ment is recommended for high risk DTC of any size with extrathyroidal extension, local or distant metastases as it shows improved disease-free survival. The goals of RAI treatment include: remnant ablation to destroy residual normal thyroid tissue, or as adjuvant therapy for suspected or proven residual or metastatic disease to improve disease free survival.

Tumour persistence or recurrence is more common than the risk of mortality in DTC. The estimated the risk of persistent DTC ranges from 7% to 28% (depending on the study). The ATA risk stratification system classifies the likelihood of persistent and/or recurrent disease as low (<5%), intermediate (5–20%) or high (>20%) based on features documented at the time of diagnosis.

The initial risk of recurrence should be refined *(Dynamic risk assessment)* during follow-up in light of a patient's response to treatment. The response should first be assessed 6–18 months after the initial treatment, and it should be predominantly based on serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin antibody assays and imaging.

Улога биопсије сентинел лимфних чворова у оптимизацији хирургије тироидног карцинома

Нада Сантрач,[1,2] Иван Марковић,[1,2] Мерима Горан,[1,2] Радан Џодић[1,2]

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

Диферентовани тироидни карциноми (ДТК) чине до 90% свих тироидних малигнитета и најчешћи су примарни малигнитети ендокриног система. Учесталост ДТК расте последњих година, нарочито папиларних микрокарцинома.

У време прве клиничке презентације, 20 до 30% болесника са папиларним тироидним карциномом (ПТК) има метастатски увећане лимфне нодусе у врату, а око 90% има микрометастазе у лимфним нодусима. Иако веома честе, лимфонодалне метастазе (ЛНМ) су тек у последњих 20 година препознате као фактор лошијег канцер-специфичног преживљавања и негативан прогностички фактор за појаву рецидива болести.

Хирургија је терапија избора за ДТК, али препоруке за опсег хирургије тироидее и лимфних нодуса нису усаглашене. Неуједначености у европским, америчким и јапанским препорукама су последица разлика у преоперативној и интраоперативној дијагностици карцинома и ЛНМ, као и адјувантном лечењу.

Предмет актуелних контроверзи је поступак са клинички негативним лимфним нодусима централне и латералних регија врата. У Европи и САД профилактичке дисекције се не раде рутински због улоге аблативне терапије радиоактивним јодом. Најчешћи став је да се хирургија лимфних нодуса углавном завршава терапијском централном или латералном дисекцијом у случају клинички суспектних или цитолошки, односно хистолошки доказаних ЛНМ. Али, обзиром на високу преваленцу хистолошки доказаних микрометастаза у лимфним нодусима након профилактичких дисекција, остају нејасне препоруке везане за окултне ЛНМ које није могуће радиолошки препознати (клинички N0, кN0).

Контроверза везана за поступак са латералним лимфним нодусима врата последица је неадекватне преоперативне дијагностике латералних метастаза (клинички преглед, ултразвук) и, са друге стране, високе инциденце објављених ЛНМ без клинички патолошких лимфних нодуса у латералним регијама – до 80%. Постоје и неслагања у мишљењу да ли профилактичке дисекције латералних лимфних нодуса врата побољшавају прогнозу и преживљавање болесника са ДТК. Опсег хирургије латералних лимфних чворова варира од „*berry picking*" (појединачно убирање) до профилактичких дисекција код кN0. Профилактичка модификована радикална дисекција врата (МРНД) рутински се примењује у већини центара који се баве ендокрином хирургијом у Јапану. Актуелне АТА препоруке из 2014. године индикују терапијску МРНД код биопсијом потврђених метастаза.

Актуелне контроверзе у хируршком поступку и прогностичком значају латералних ЛНМ, као и у ограничењима преоперативне дијагностике и адјувантне терапије, навеле су неке ауторе да примене концепт провере стражарских (сентинел) лимфних нодуса (СЛНБ) код болесника са ДТК. Први који је увео ову методу стажирања лимфних нодуса код тироидних карцинома био је Келеман, 1998, године. Након тога, уследио је низ покушаја да се прецизност ове методе побољша употребом различитих маркера, као што су виталне боје, радиоколоиди или комбинација ова два.

СЛНБ латералних регија врата након промене метилен плавог као јединог маркера за мапирање сентинел лимфних нодуса, оригинална је метода проф. др Радана Џодића и публикована је 2006. године у „*World Journal of Surgery*". У Институту за онкологију и радиологију Србије, СЛНБ латералних регија врата, као допуна тоталној тироидектомији и профилактичкој централној дисекцији, представља стандард хируршког лечења ДТК. Према нашем искуству, ова метода је једноставна, прецизна, јефтина, приступачна. Она омогућава прецизно стажирање лимфних нодуса, чиме се

избегавају непотребне профилактичке МРНД и пратеће компликације, а са друге стране болесници са интраоперативно доказаним метастазама у лимфним нодусима могу имати корист од једновремене комплетне терапијске МРНД. Ова метода елиминише „*skip*" метастазе (присуство латералних ЛНМ у одсуству централних), нарочито у контралатералним регијама, и оптимизује аблативни третман радиоактивним јодом. Могуће је применити СЛНБ и код папиларних и код медуларних карцинома тироидее.

До сада су на нашој Клиници за онколошку хирургију осмишљене три студије које су анализирале корисност Џодићеве оригиналне СЛНБ методе за стажирање лимфних нодуса (ЛН) код тироидних карцинома: прва је до сада укључила 153 кНО ПТК, друга 111 кНО микро-ПТК, а трећа 17 кНО медуларних тириодних микроцарциномима (микро-МТК) са серумским нивоима калцитонина <1000 pg/ml. Код свих пацијената учињена је инјекција 1% - метилен плавог субкапсуларно у оба режња тироидее, тотална тироидектомија, профилактичка централна дисекција врата и СЛНБ југуло-каротидних регија обострано, с обзиром да су плаво пребојени ЛН у централној регији рутински дисековани у склопу проширене тироидектомије. Сви сентинел-ЛН су послати на интраоперативу *ex tempore* патохистолошку анализу. Једновремена МРНД је учињена код пацијената код којих су на *ex tempore* анализи у сентинел-ЛН нађене метастазе. Код осталих пацијената, са бенигним налазима, операција није настављена.

Као резултат примене СЛНБ у хирургији тироидних карцинома, ЛНМ су хистолошки потврђене у 40,9% кНО ПТК и 25% кНО микро-ПТК. Само један болесник са наследним микро-МТК имао је ЛН метастазе у централној и обе латералне регије. Џодићева СЛНБ метода омогућила је откривање ЛНМ у латералним регијама врата у 21% болесника. „Skip" метастазе су верификоване код око 4% болесника са ПТК и микро-ПТК, док их није било код микро-МТК. Укупна тачност методе била је висока у свим студијама, али највиша у студији са микро-МТК (100%). Ниједан пацијенат није имао алергијске реакције на метилен плаво.

Сходно резултатима ове три студије, које су производ свакодневне клиничке праксе и униформног хируршког рада, Џодићева СЛНБ метода са мапирањем метилен плавим и *ex tempore* анализом сентинел-ЛН југуло-каротидних регија, прецизна је у откривању ЛНМ у латералним регијама врата кНО пацијената са папиларним и медуларним карциномима штитасте жлезде и микрокарциномима. Ова метода оптимизује хируршко лечење пацијената са тироидним карциномима двојако: пацијенти који немају метастазе у прегледаним сентинел-ЛН имаће бенефит од мање

радикалног хируршког лечења; а пацијенти који имају метастазе у сентинел-ЛН имаће бенефит од једновремене МРНД уместо реоперације (која носи повишени оперативни ризик), као и од ајдувантног лечења J-131. Ова метода такође олакшава централну дисекцију врата и смањује могућност случајног уклањања паратироидеа (које остају непребојене након убризгавања метилен плавог, за разлику од централних ЛН који се обоје), чак и у рукама мање искусних хирурга.

Кључне речи: тироидни карцином, хирургија, биопсија лимфних чворова стражара, метилен плаво

Sentinel lymph node biopsy for optimizing thyroid carcinoma surgery

Nada Santrac,[1,2] Ivan Markovic,[1,2] Merima Goran,[1,2] Radan Dzodic[1,2]

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

Surgical management of clinically N0 (cN0) patients with thyroid carcinomas remains debatable due to various reported frequencies of lymph node (LN) metastases. Preoperative ultrasound identifies only half of LN metastases found at surgery.

The aim of this paper was to present our experience with sentinel lymph node biopsy (SLNB) of jugulo-carotid regions, after methylene blue dye (MBD) mapping and frozen section analysis (FSA), in detection of LN metastases in lateral neck compartments and selection of cN0 patients with papillary and medullary thyroid carcinomas and microcarcinomas for additional one-time lateral neck dissection (LND).

Three studies were conducted at our Surgical Oncology Clinic analyzing usefulness of *Dzodic's original SLNB method for LN staging in thyroid carcinomas* (published in *Word J Surg, 2006*): the first with 153 cN0 papillary thyroid carcinomas (PTC), the second with 111 cN0 micro-PTCs and the third with 17 cN0 medullary thyroid microcarcinomas (micro-MTC) with serum calcitonin levels <1000pg/ml. All patients underwent injection of 1%-MBD subcapsullary in both lobes, total thyroidectomy, prophylactic central neck dissection and SLNB of jugulo-carotid regions, since blue-stained LNs in central compartment are routinely dissected. All sentinel-LNs were sent to FSA. One-time LND

was performed in patients in whom FSA of sentinel-LNs showed metastases. In other patients, with benign findings, surgery was not extended.

In the results, LN metastases were histologically verified in 40.9% of cN0 PTCs and 25% of cN0 micro-PTCs. Only one patient with hereditary micro-MTC had LN metastases in central and both lateral regions. *Dzodic's SLNB method* enabled detection of LN metastases in lateral neck compartments in 21% of patients. Skip metastases were detected in about 4% of patients with PTCs and micro-PTCs, while there were no skip metastases in micro-MTCs. Method's overall accuracy was high in all studies, but the highest in the study with micro-MTCs (100%). None of the patients had allergic reactions to MBD.

To conclude, *Dzodic's SLNB method* with MBD mapping and frozen section examination of sentinel-LNs from jugulo-carotid regions is accurate in detection of LN metastases in lateral neck compartments of cN0 patients with papillary and medullary thyroid carcinomas and microcarcinomas. It optimizes surgery for patients without metastases in examined sentinel-LNs and helps in decision for one-time LND in patients with histologically proven sentinel-LN metastases. This method also facilitates central neck dissection and diminishes the possibility of accidental removal of parathyroid glands (that remain non-colored), even in less experienced surgeons' hands.

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

Endoscopic Surgical Approaches for Thyroid Tumours: A Single Surgeon Experience from Tertiary Care centre in India

Gyan Chand

Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

Introduction: Thyroid tumours are a common problem worldwide. Majority of these tumours presented as solitary thyroid nodules, multinodular goitres or malignant thyroid tumours. The initial management of these require surgery however the conventional open thyroid surgical approach leaves a 6–8 cm long 'Necklace' scar on the anterior neck which deters patients from undergoing surgery, especially young women. The early detection of lesions and advancement of endoscopic technology, the thyroid surgery evolve from conventional open to remote access endoscopic approach.Several endoscopic approaches have been practiced by thyroid surgeons in last two decade, however the most common approaches includes the axillary approach,

bilateral axillary and breast approach, retroauricular facelift approach and trans oral vestibular approach.

Aim: In this study the surgeon going to describe his own experience and outcome of endoscopic thyroidectomy (ET) for thyroid tumors through axillary and breast approach (ABA), bilateral axillary and breast approach (BABA) and trans oro-vestibular approach(TOVA).

Method: Total 151patients with thyroid tumors were operated endoscopically by single surgeon in a tertiary care hospital in India. 46 underwent ET via ABA, 87 via BABA and 18 via TOVA. Clinicopathological profile and post-operative complications were compared among these groups.

Results: Unilateral lobectomy (UL) in 37 patients (80.44%) of ABA, 50(57.47%) in BABA and 18 (100.00%) in TOVA group. Bilateral total thyroidectomy (TT) in 03 patients (6.52%) in ABA, 37 (42.57%) in BABA and none in TOVA group. Mean tumor size, 4.03cm in ABA, 5.84cm in BABA and 4.5cm in TOVA group. Mean operative time was 143 min ABA 123 min in BABA and 119 min in TOVA group for UL however in TT 243 min in ABA vs 187 min in BABA. Mean hospital stay was 4.5 days in BABA vs 2.49 days in ABA and 2.2 days in TOVA. Two converted to open in BABA group vs six in ABA group and none in TOVA group. Two in each group had temporary hoarseness of voice in BABA & ABA however none in TOVA group. Temporary hypocalcaemia in all case of TT of ABA group vs 21% in BABA group. Cosmetic outcome was excellent during 06 month follow-up in all the group.

Conclusions: We believe that endoscopic thyroidectomy through ABA, BABA and TOVA have role in treatment of selected thyroid tumours; however BABA endoscopic thyroid surgery approach is more appropriate for the large goitres and TOVA is for small thyroid tumours.

Robotic Thyroid Surgery: Current scenario

Euy Young Soh

Ajou University Hospital, Republic of Korea

The incidence of thyroid cancer has been increasing worldwide for decades and, in particular, there has been a prominent increase in female incidence rates. The conventional approach for thyroidectomy is the transcervical approach popularized by Kocher, which has remained unchanged from the late 19th century to late 20th. This approach provides direct, effective, and safe access to the thyroid gland, but leaves a noticeable scar in a highly visible area [1, 2].

Thyroid cancer is more common in young women, and the mortality of thyroid cancer has been consistently low. As such, patients undergoing thyroid surgery have become more concerned regarding postoperative cosmetic appearance and quality of life. To meet these needs, novel approaches have been developed in the recent decades.

One such novel approach is endoscopic thyroidectomy, which has been developed to hide the surgical scar, as well as decrease postoperative neck discomfort. It provides a better cosmetic appearance, diminished hyperesthesia or paresthesia of the anterior neck, with less discomfort of swallowing [3]. In spite of these advantages, endoscopic thyroidectomy has been delayed for application in head and neck surgery because of a narrow workspace, many vital structures of the neck, a 2-dimensional operative view, and restricted instrument manipulation [4].

Innovation through the application of new technology overcomes these limitations and offers benefits to both patients and surgeons. Robotic systems have allowed for excellent visualization (magnified 3-dimentionally), decreased tremor translated to the instrumentation (tremor filtration) and an increased range of motion via the endowrist feature. These benefits have enabled minimally invasive techniques to be attractive, which would not have been possible by conventional techniques. Since the initial reports in 2008, robotic thyroidectomy has been generating much enthusiasm from surgeons and has been extended the indication on differentiated thyroid cancer [5].

In order to demonstrate the safety and adequacy of robotic thyroidectomy, it must be carefully evaluated whether robotic thyroidectomy can achieve the goals of the initial therapy of thyroid cancer, and whether it is comparable to the present standard thyroid surgery.

Up to date, many papers were published to find out whether or not robotic thyroidectomy could meet these goals in terms of oncologic safety, completeness of resection, surgical complications and accurate disease staging. In spite of this, more data relating to oncological safety in long-term follow-up is required.

I will make a presentation about current and future prospects of robot thyroid surgery and experience of mine.

Reference

1. Lee S, Ryu HR, Park JH et al (2011) Excellence in robotic thyroid surgery: a comparative study of robot-assisted versus conventional endoscopic thyroidectomy in papillary thyroid microcarcinoma patients. Ann Surg 253:1060-1066

2. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM et al (1998) The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg 228:320-330
3. Tan CT, Cheah WK, Delbridge L (2008) „Scarless" (in the neck) endoscopic thyroidectomy (SET): an evidence-based review of published techniques. World J Surg 32:1349-1357
4. Muenscher A, Dalchow C, Kutta H et al (2011) The endoscopic approach to the neck: a review of the literature, and overview of the various techniques. Surg Endosc 25:1358-1363
5. Miyano G, Lobe TE, Wright SK (2008) Bilateral transaxillary endoscopic total thyroidectomy. J Pediatr Surg 43:299-303

PLENARNO PREDAVANJE / PLENARY LECTURE: Complications of thyroid surgery: original technique of in situ preservation of parathyroid glands for prevention of permanent hypoparathyroidism in thyroid surgery

Radan Dzodic,[1,2] Nada Santrac[1,2]

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

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

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

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

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

This original technique of venous trunk's preservation, along with so far known surgical steps for in situ preservation of PTGs on arterial pedicle, provides good outcome for patients after total thyroidectomy, with or without CND, regarding HPT as one of the most severe complications of thyroid sur-

gery. We find methylene blue dye useful, not only for SLNB, but also for reduction of accidental removal of PTGs.

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

PLENARNO PREDAVANJE / PLENARY LECTURE: Complications of thyroid surgery: original technique of liberation of ligated laryngeal nerves for phonation recovery

Radan Dzodic,[1,2] Nada Santrac[1,2]

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

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

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

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

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

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

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

ТИРОИДНИ КАРЦИНОМ II
THYROID CANCER II

Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with cytomorphological analysis for preoperative diagnostics of papillary thyroid microcarcinoma – our experience
Ljubica Fustar Preradovic, Nada Santrac, Radan Dzodic. 121

Incidence of lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinomas
Merima Goran, Ivan Marković, Marko Buta, Nada Santrač, Dušica Gavrilović, Ana Cvetković, Gordana Pupić, Radan Džodić 122

Thyroid carcinomas in children and adolescents – our experiences
Marko Buta, Ivan Markovic, Nada Santrac, Igor Djurisic, Merima Goran, Radan Dzodic. . . . 123

Childhood thyroid cancer surgery before and after Chernobyl disaster – result of study more than 2000 observations
Anatoly F. Romanchishen, Kristina V. Vabalayte, Valery A. Privalov 124

Repeated thyroid cancer treatment: reasons and results
Kristina V. Vabalayte, Anatoly F. Romanchishen 126

Anaplastic thyroid carcinoma in Slovenia
Nikola Bešić. 126

Parathyroid cancer: management and challenges
Rajeev Parameswaran, Singapore 128

Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with cytomorphological analysis for preoperative diagnostics of papillary thyroid microcarcinoma – our experience

Ljubica Fustar Preradovic[1], Nada Santrac,[2] Radan Dzodic[2]

[1] Department of Pathology and Cytology, General Hospital Vinkovci, Croatia;
[2] Institut of oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; Medical School, University of Belgrade, Serbia

Thyroid microcarcinoma is defined as a malignant thyroid tumor measuring 1 cm or less in maximal diameter. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is its most common form. Ultrasound (US) with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (US-FNAB) is the preferred modality for preoperative PTMC diagnostics.

Between January 2013 and December 2017, a total of 164 patients who underwent total thyroidectomy with the diagnosis of papillary thyroid carcinoma were included in this study. Study material was obtained by US-FNAB performed by a clinical cytologist (interventional cytologist) who also performed cytomorphological analysis of the material obtained. All patients were later operated by a single surgical team performing total thyroidectomy, prophylactic central neck dissection and bilateral sentinel lymph node biopsy in all cases.

Patient and tumor characteristics, lymph node metastases, preoperative neck US findings and surgical outcomes were analyzed. A total of 164 patients were enrolled into the study with a female to male ratio of 2,81 : 1 (121/43). Tumors were located in the right lobe in 64 patients (39,02.8%), in the left lobe in 66 patients (40,24%), in the isthmic region in 21 patients (12,8%) and in both lobes in 13 patients (7,92%). Multifocality was observed in 52 patients (31,7%).

Patients were allocated into 3 distinct groups with tumor size >10 mm (group 1, n=83, 50,6%), tumor size 5 – 10 mm (group 2, n=75, 45,7%) and with tumor size ≤5 mm (group 3, n=6, 3,66%).

Preoperative neck US showed clinically suspicious lymph nodes at the central compartment in 38 patients (18.6%). Definite pathology analysis revealed

revealed central lymph node metastasis in 42 patients (25,6%) of group 2 and 2 patients (1.22%) of group 3. Statistical analysis showed significant correlation between tumor size and presence of central lymph node metastasis.

Multifocal tumors (n=52, 31,7%) are presented with metastasis in the central neck compartment in 23 patients (14.02%) (p=0.035). Tumor capsule invasion, multicentricity and lymphovascular invasion show significant correlation with central lymph node metastases.

In view of all the above results, the question arises as to what kind of procedure should be done? Operation is the first method of treatment. What should be its scope? Should you choose a less aggressive procedure - lobectomy or do total thyroidectomy[1-3].

Given prognostic potential, but with the observation of objective limitations in preoperative diagnostics, US - FNAB, with cytological examination, should be helpful to the clinician and part of the multidisciplinary approach to preparing a plan for treating patients with PTMC.

References:

1. Macedo FIB, Mittal VK. Total Thyreoidectomy Versus Lobectomy as Initial Operation for Small Unilateral Papillary Thyroid Carcinoma: A meta – analysis. Surgical Oncology 24 (2015) 117-122.
2. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K *et al*. Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Cancer: Long – term Follow – up Study of 1,088 Cases. World J Surg (2014) 38:68-79.
3. Haser GC, Tuttle MR, Su HK et al. Active Surveilence for Papillary Thyroid Microcarcinoma: New Challenges and opportunities for the Health Care System. Endocr Pract (2016) 22(5):602-611.

Incidence of lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinomas

Merima Goran,[1,2] Ivan Marković,[1,2] Marko Buta,[1,2] Nada Santrač,[1] Dušica Gavrilović,[3] Ana Cvetković,[4] Gordana Pupić,[5] Radan Džodić[1,2]

[1] Surgical Oncology Clinic, Department of Surgery, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [2] School of Medicine, University of Belgrade, Serbia; [3] Data Center, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [4] Surgical Oncology Clinic, Department of Anesthesiology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [5] Department of Pathology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: The aim of this study was to determine frequency of lymph node metastases (LNM) in central and lateral neck compartment in papillary

thyroid microcarcinomas (PTMC). We also analyzed correlation between sex, age, tumor size, multifocality, bilaterality, capsular and vascular invasion and LNM.

Material and methods: 257 patients with PTMC. All underwent total thyroidectomy with sampling or complete central neck dissection and sentinel lymph node biopsy (SLNb) in lateral neck compartment only in clinically N0 patients, or modified radical neck dissection in clinically positive lymph node or positive sentinel lymph node. SLN mapping was performed with 0.2ml of 1% methylene blue dye injected just beneath thyroid gland capsule.

Results: Multicentric carcinomas were recorded in 41.63% of patients, of which 26.85% presented in both lobes. In patients with LNM (33%), lateral lymph node metastases were found in 19.84% and central in 26.85%. Metastases detected by SLNb were found in 12.84 %. LNM were statistically significantly more common in male and younger patients, patients with greater tumor diameter (5-10mm), multicentic tumors and tumors with capsular invasion.

Conclusions: Data showed high percentage of LNM in PTMC. SLN biopsy is a method more precise than clinical examination and ultrasonography in detection of LNM in clinically N0 patients. This method provides appropriate disease staging and optimizes treatment.

Thyroid carcinomas in children and adolescents – our experiences

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

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

Childhood thyroid cancer surgery before and after Chernobyl disaster – result of study more than 2000 observations

Anatoly F. Romanchishen, Kristina V. Vabalayte, Valery A. Privalov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology, Saint-Petersburg (Russia), Chelyabinsk (Russia).

Background. In 1986 April South-West part of Soviet Union were suffered most severely from the Chernobyl nuclear accident. The years after that tragedy are quite a sufficient time to analyse the results of possible radiation exposure on the thyroid, particularly in children.

Purpose. To hold the retrospective analysis of the impact of ionizing radiation after Chernobyl accident on morbidity dynamics and features of sporadic, endemic, technogen (radioinduced) thyroid cancer (TC) in children.

Materials/Methods. In the present research we included 2002 TC children representing 3 groups:

1st group – 210 patients with endemic TC;
2nd group - 145 patients from sporadic TC;
3rd group – 1647 patients with technogen (radiation-induced) TC.

Results. Average age of patients was 13.4±0.74 (15.5, 16.2, 13.4 in 1, 2 and 3 groups accordingly). There were 675 boys and 1327 girls, ratio 1:2 (range 1:3.8, 1:2.9, and 1:1.8). Regional TC metastases rate made 61.9% (range 29.0%, 53.0%, 66.3% in1 – 3 groups). Extra-thyroid tumor spread rate was 18.4% (4.5%, 17.9%%, 20.0%). Multi-central TC growths were found in 19.7% (13.3%, 8.5%, and 21.1%) of cases. Preoperative distant TC metastases were revealed in 12.1% (1.6%, 10.5%, and 13.4%) of cases. During the nearest 10 years after surgery, additional remote metastases (mainly in lungs) were found in 8.9% (1.1%, 2.4%, and 10.2%) of observations. Organ-saving operations were performed in 38.0% (88.2%, 64.3%, and 30.6%) cases. Postoperative specific complications rate (laryngeal muscles palsy and hypoparathyroidism) were observed in 7.9% and depended on professional experience of the surgeons. That is why it made 4.7% in the first, 2.6% - in the second, and 8.6% - in the third group. No local relapses were registered in the first group.TC recurrences after hemithyroidectomy was detected in one case (0.5%) from group 2. Local relapses after organ-saving interventions and thyroidectomy were have appeared in 2.3%, of cases in the third group with radio-induced TC. Repeated lymph node metastases were found in 9.0% (4.4%, 8.4%, 9.6%). Follow-up (10 – 20 years) results of TC were performed in 95% of treated children and adolescents.

Conclusion. The childhood (0-14 years) TC incidence rate peaked in 1993-1995, the peak of adolescents (15-19 years) TC incidence rate was reached in 2001 - 2002, while the rate of young adult (up to 35 years) TC incidence continues to increase. This phenomenon can be explained by natural aging in the cohort of exposed to ionizing radiation children. The rate of sporadic and technogen (radio-induced) child TC have the same dynamics. TC in children and adolescents were characterized by aggressive behavior. Sporadic and radio-induced TC appears to be more aggressive than carcinomas in patients from iodine-deficiency areas. This manifested as more frequent extra-capsular extensions, as well as regional and distant metastases. Thyroidectomies were performed by experienced surgeons and were supplemented by radioiodine

therapy (if needed), which prevented relapses of the disease of and provided cure in more than 95% of children and adolescent patients.

Repeated thyroid cancer treatment: reasons and results

Kristina V. Vabalayte, Anatoly F. Romanchishen

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology

Background. Repeated surgeries in thyroid cancer patients have special place.

The aim of our research is to improve surgical prophylaxis of differentiated thyroid cancer recurrence.

Material and Methods. 4523 thyroid cancer patients were operated at 1983-2015 in Saint-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology. Repeated surgeries were 222 (4,9%). 115 patients were operated two times, after micrometastasis were detected during central lymphadenectomy. 26 patients were operated 3 times, 16 patients – 4 times, 1 patient – 5 times. Male were 36 (16,2%), female – 186 (83,8%). Average age was 50,4± 0,2 (11-85).

Results. 98 patients had lymph node metastasis on thyroid cancer side, 19 patients – on contralateral side. 23 patients had mediastinal lymph node metastasis. Thyroid cancer relapse were in 21 cases after palliative operations.

5-years survival rate was 77%, 10-years survival rate was 71,1%. 8 (3,6%) patients had distant metastasis.

Conclusion. Repeated surgery is effective method to prolong patient's life. The main reason of repeated operation is inadequate primary surgery and additional treatment.

Anaplastic thyroid carcinoma in Slovenia

Nikola Bešić

Institute of Oncology, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

Introduction: ATC is one of the most aggressive tumors known in humans. Fortunately, ATC is a rare disease and the estimated annual incidence is about two per million of the population. Incidental ATC is the only curable type of

ATC, however even half of the patients die because of ATC. The aim of our study is to present data about patients with ATC from Slovenia and a review of the literature.

Methods: This retrospective study was carried out on a group of 220 patients (152 females, 68 males; median age 68 years) with anaplastic carcinoma of the thyroid who had been treated at the Institute of Oncology Ljubljana from 1972 to 2017. For each patient data on gender, age, disease history, extent of disease, morphological characteristics, mode of therapy, and survival were collected. The characteristics of the patients and tumors were statistically analyzed according to 15-year periods using contingency tables and analysis of variance.

Results: Incidence of ATC in Slovenia is decreasing because of higher iodination of salt. ATC was diagnosed in the period from 1972-1987, from 1988-2003 and from 2004-2017 in 95, 87 and 38 patients, respectively (p=0,001). The majority of patients had a history of rapid tumor growth shorter than three months causing a large thyroid tumor, which was inoperable because of infiltration to surrounding structures. Metastatic regional lymph nodes were found in 42% of patients and 49% of patients had distant metastases. The median survival of all patients was 3 (range 0.1- 196) months. Overall 1-year survival of our patients was 11%, and 2-year survival was 5%. The median survival of patients without metastases was 5 (range 0.1- 196) months, while 1-year and 2-year survival was 20% and 7%. It is well known that surgery alone does not have the potential to alter the course of the disease. Long-term survival may be occasionally expected in patients without distant metastasis who undergo locally curative surgery as part of multimodal treatment consisting also of external beam irradiation and chemotherapy. Operative therapy should avoid resection of vital structures (larynx, pharynx, and esophagus) and should be attempted only if all gross cervical and mediastinal disease can be resected without excessive morbidity. Extensive surgical treatment is recommended for stage IVA patients only. There was no benefit in surgical debulking of ATC. For stage IVB patients, a primary surgical procedure is appropriate only when curative resection of the tumor is expected. For stage IVC patients palliative care is appropriate.

Conclusion: Incidence of ATC in Slovenia is decreasing because of higher iodination of salt. Despite combined treatment with external beam irradiation, chemotherapy and surgery the survival of patients with ATC remains poor.

Key words: Anaplastic thyroid carcinoma, Iodination of salt, Treatment, Survival

Parathyroid cancer: management and challenges

Rajeev Parameswaran, Singapore

Endocrine Surgery, National University Hospital, Lower Kent Ridge Road, Singapore 119074

Parathyroid carcinomas are rare neoplasms, with a reported incidence of less than 1% of cases of primary hyperparathyroidism. Diagnosis and treatment of parathyroid carcinoma remains a challenge. Parathyroid carcinoma can be difficult to diagnose, as many of the pathologic features are neither sensitive nor specific in differentiating from benign parathyroid lesions. Many of the histological features exhibited by carcinomas may also be seen in benign adenomas or hyperplastic parathyroid tissue. Most cases of parathyroid cancer are usually symptomatic and present with severe hypercalcaemia. The rule of 3's (serum calcium of more than 3mmol/L and size of the adenoma being more than 3cm) is helpful in risk identifying a cancer. The parathyroid hormone levels are usually 5 to 10 times that of the normal value in cancer. Ultrasound of the neck and Tc-99m pertechnetate/Tc-99m sestamibi (MIBI) scan remains the two main modalities of investigation of parathyroid disease. Although en-bloc treatment is recommended for parathyroid cancer, it is only performed in up to 12% of cases. The consensus though appears to be that of performing en-bloc resection, when a parathyroid malignancy is encountered. Other modalities of treatment include chemotherapy, ablative therapy, radiotherapy and use of calcimimetics to control hypercalcaemia, especially in metastatic disease.

БУДУЋНОСТ РАДИОТЕРАПИЈЕ
FUTURE OF RADIOTHERAPY

Молекуларна радиотерапија – правци даљег развоја
Ивана З. Матић, Татјана Станојковић, Марина Никитовић 131

Molecular radiotherapy- future directions
Ivana Z. Matić, Tatjana Stanojković, Marina Nikitović 132

Улога МРИ базиране брахитерапије у превенцији постирадијационих компликација код пацијенткиња са узнапредовалим карциномом грлића материце
Александар Томашевић, Весна Плешинац Карапанџић, Сузана Стојановић Рундић, Милена Томашевић, Драгослава Марјановић, Мирјана Миковић 133

Role of MRI based brachytherapy in prevention of post-irradiation complications in patients with advanced cervical carcinoma
Aleksandar Tomasevic, Vesna Plesinac Karapandzic, Suzana Stojanovic Rundic, Milena Tomasevic, Dragoslava Marjanovic, Mirjana Mikovic 135

Преоперативна радиотерапија карцинома дојке
Јасмина Младеновић 136

Preoperative radiotherapy in breast carcinoma
Jasmina Mladenović 138

Нове технике радиотерапије у педијатријској онкологији
Јелена Бокун, Драгана Станић, Марија Поповић Вуковић, Ивана Мишковић, Борко Ниџовић, Марина Никитовић 140

New radiotherapy techniques in pediatric oncology
Jelena Bokun, Dragana Stanić, Marija Popović Vuković, Ivana Mišković, Borko Nidžović, Marina Nikitović 141

Нове технике у педијатријској неуро-онкологији
Драгана Станић, Јелена Бокун, Марија Поповић-Вуковић, Ивана Мишковић, Марина Никитовић 143

New techniques in pediatric neuro-oncology
Dragana Stanić, Jelena Bokun, Marija Popović-Vuković, Ivana Mišković, Marina Nikitović 144

Портал дозиметрија као метода верификације у VMAT техници зрачења
Вучковић Сандра, Ниџовић Борко, Милошевић Ненад, Лазовић Ања 145

Portal Dosimetry – Dose verification method in VMAT therapy
Vučković Sandra, Nidžović Borko, Milošević Nenad, Lazović Anja 146

Терапијски избор код локалног рест/рецидива одмаклог карцинома грлића материце
Мирјана Миковић, Александар Томашевић, Бранкица Раковић, Драгослава Марјановић, Предраг Петрашиновић, Весна Плешинац-Карапанџић ... 147

Treatment modalities for residual/recidivant tumor in locally advanced cervical carcinoma
Mirjana Miković, Aleksandar Tomašević, Brankica Raković, Dragoslava Marjanović, Predrag Petrašinović, Vesna Plešinac-Karapandžić 149

Адјувантна радиотерапија раног карцинома ендометријума
Предраг Петрашиновић 151

Технички аспекти стереотаксичне радиотерапије метастаза у јетри и плућима
Оливера Иванов, Јелена Личина, Милутин Бауцал, Laza Рутоњски, Миђо Новаковић, Јелена Тривковић 153

Technical aspects of stereotactic body radiotherapy of liver and lung metastases
Olivera Ivanov, Jelena Licina, Milutin Baucal, Laza Rutonjski, Mico Novakovic, Jelena Trivkovic 154

Модерна радиотерапија тумора главе и врата у ери персонализоване медицине
Наташа Јовановић Корда 156

Modern radiotherapy of head and neck tumors in the era of personalized medicine
Natasa Jovanovic-Korda 157

Значај радиотерапије у лечењу карцинома панкреаса
Сузана Стојановић Рундић, Јелена Дедовић Стојаковић, Александар Ранковић, Марко Дожић, Весна Плешинац Карапанџић 157

The importance of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer
Suzana Stojanović Rundić, Jelena Dedović Stojaković, Aleksandar Ranković, Marko Dožić, Vesna Plešinac Karapandžić 159

Интензитет-модулирана радиотерапија карцинома простате
Весна Станковић, Марина Никитовић 160

Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer
Vesna Stanković, Marina Nikitović 161

Молекуларна радиотерапија – правци даљег развоја

Ивана З. Матић, Татјана Станојковић, Марина Никитовић
Институт за онкологију *и* радиологију Србије, Београд, Србија

Основни изазов са којим се суочава савремена радијациона онкологија је развој персонализоване терапије, која би омогућила повећање ефикасности радиотерапије, радиосензитизацију малигних ћелија и смањење штетних ефеката на околна здрава ткива. Персонализовани приступ у будућности би могао да се заснива на оптимизацији радиотерапије на основу индивидуалних физиолошких, биолошких, фенотипских и генотипских карактеристика одређеног типа малигног тумора. Испитивање ефеката зрачења на појединачне ћелије, ткива, малигне туморе и туморску микросредину на нивоу генома, транскриптома и протеома, ће омогућити откриће нових молекулских биомаркера за предикцију одговора на радиотерапију.

Јонизујуће зрачење остварује бројне интеракције са имунским системом, односно испољава имуномодулаторне ефекте. Претклиничка и клиничка истраживања указују да би примена радиотерапије и имунотерапије код пацијената оболелих од малигних болести могла да повећа ефикасност појединачних терапијских режима. Испитивања која имају за циљ проналажење одговарајућих комбинација имунотерапеутика и радиотерапијског режима, а које ће померити баланс између про-имуногених и имуносупресивних ефеката радиотерапије на страну про-имуногених ефеката су у току.

Канцер стем ћелије представљају малу популацију туморских ћелија које имају јединствену способност самообнављања, односно способност да се неограничено деле и генеришу потомство кћерки ћелија, чиме омогућавају појаву рецидива тумора. Сматра се да одговор малигног тумора на радиотерапију делом зависи и од инактивације или преживљавања

канцер стем ћелија. Стога је расветљавање молекулских механизама одговорних за настанак радиорезистентног фенотипа канцер стем ћелија, као и њихових комплексних интеракција са компонентама озрачене туморске микросредине, изузетно важно за идентификацију нових циљних молекула за радиосензитизацију канцер стем ћелија, и самим тим за повећање ефикасности радиотерапије. Неки од могућих приступа који би довели до радиосензитизације различитих типова канцер стем ћелија заснивају се на инхибицији репарације ДНК, модулацији нивоа реактивних кисеоничних интермедијера, инхибицији NF-κB сигналног пута, дерегулацији Wnt/β-катенин сигналног пута, и инхибицији CXCR4/CXCL12 сигналне осе.

Најзначајније стратегије које би могле да доведу до повећања ефикасности радиотерапије заснивају се на циљном дејству на компоненте сигналних путева индукованим зрачењем, а који утичу на одговор ћелије на јонизујуће зрачење, затим на циљној елиминацији канцер стем ћелија, као и на комбинацији радиотерапије и имунотерапије.

Кључне речи: радиосензитивност, имунотерапија, канцер стем ћелије

Molecular radiotherapy- future directions

Ivana Z. Matić, Tatjana Stanojković, Marina Nikitović

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

The main challenge facing modern radiation oncology is development of personalized treatment, which might enable increase of the radiation therapy effectiveness, radiosensitization of malignant cells, and decrease of the negative side effects on surrounding healthy tissues. In future the personalized approach could be based on radiotherapy optimization through individual physiological, biological, phenotypic, and genotypic characteristics of the specific type of cancer. Examination of the radiation effects on cells, tissues, malignant tumors, and tumor microenvironment, at the genome, transcriptome and proteome levels, will lead to discovery of novel biomarkers for prediction of radiotherapy response.

Ionizing radiation interacts with immune system in many ways and exerts immunomodulatory effects. Preclinical and clinical studies indicate that treatment of patients with cancer with combinations of radiotherapy and immunotherapy could enhance the efficiency of single therapies. Investigations aiming to find the ideal combinations of immunotherapeutic and radio-

therapy regime, which will shift the balance between the pro-immunogenic and immunosuppressive effects of radiotherapy in favor of pro-immunogenic effects are ongoing.

Cancer stem cells represent a small subset of cancer cells with a unique property of self-renewal, i.e. the ability to proliferate indefinitely and generate progeny of daughter cells, thus leading to tumor recurrence. Malignant tumor response to radiation therapy is considered to be at least in part dependent on inactivation or survival of cancer stem cells. Therefore, elucidation of molecular mechanisms responsible for radioresistant phenotype of cancer stem cells, in addition to their complex interactions with different components of irradiated tumor microenvironment, is important for identification of novel targets for radiosensitization of cancer stem cells and enhancement of radiotherapy effectiveness. Some of the possible approaches for radiosensitization of different types of cancer stem cells involve inhibition of DNA repair, modulation of the levels of reactive oxygen species, inhibition of NF-κB signaling pathway, deregulation of Wnt/β-catenin signaling pathway, and inhibition of CXCR4/CXCL12 signaling axis.

The most important approaches which might help to increase the efficacy of radiotherapy are based on the targeting of molecular components of signaling pathways induced by radiation, which affect the cellular response to ionizing radiation, then on targeted elimination of cancer stem cells, as well as on combination of radiotherapy and immunotherapy.

Key words: radiosensitivity, immunotherapy, cancer stem cells

Улога МРИ базиране брахитерапије у превенцији постирадијационих компликација код пацијенткиња са узнапредовалим карциномом грлића материце

Александар Томашевић,[1] Весна Плешинац Карапанџић,[1,2] Сузана Стојановић Рундић,[1,2] Милена Томашевић,[3] Драгослава Марјановић,[1] Мирјана Миковић[1]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; [2] Медицински факултет Универзитета у Београду, Србија; [3] Завод за здравствену заштиту студената, Београд, Србија

Карцином грлића материце је још увек један од водећих здравствених проблема у свету, са високом инциденцом и морталитетом у земљама у раз-

воју, у које спада и Србија. Према подацима Националног регистра за рак у централној Србији за 2014. годину (1), крацином цервикса се по учесталости налази на четвртом месту међу малигним обољењима код жена, са 83а6 ново-дијагностикованих, 302 умрлих, инциденцом од 31.2/100.000 и морталитетом од 11.3/100.000 на годину дана.

Примарни третман узнапредовалог карцинома грлића материце је конкомитантна радио-хемотерапија. Један од основних разлога доброг терапијског одговора и успеха у лечењу код ових пацијената је и висока ирадијациона доза која се испоручује у регију тумора, у чему брахитерапија има незамењиву улогу. Са друге стране, обзиром на блиске анатомске односе у карлици, брахитерапија такође има велики утицај и на развој пост-ирадијационих компликација на органима од ризика (ОАР) (2). У истраживањима се нарочито потенцира улога брахитерапије у развоју касних компликација градуса 3 и 4 (3).

Увођење МРИ имиџинга у брахитерапијско планиранје омогућило је јасну визуелизацију меких ткива пелвиса. Поред могућности прецизног дефинисања и делинеације самог туморског ткива у виду различитих циљних волумена (ГТВ, ХР-ЦТВ, ИР-ЦТВ) и процене обухваћености тих циљних волумена датом терапијском дозом, МРИ имиџинг је омогућио и прецизну визуелизацију самог зида ОАР (4), тако да је доступна информација о дози коју примају мали волумени њиховог зида (0.1 цм3, 1 цм3 и 2 цм3). Толерантне дозе у ОАР су дефинисане кроз неколико до сада спроведених мултицентричних студија и публиковане у оквиру ГЕК-ЕСТРО препорука (5). Познавање наведених дозно-волумних параметара омогућава нам да прецизно дефинишемо дистрибуцију терапијске дозе око брахитерапијског извора и индивидуализујемо план зрачења код сваког пацијента понаособ.

Примена 3Д брахитерапије омогућава ескалацију дозе у туморским циљним волуменима уз истовремену бољу поштеду ОАР, те очекивано бољу локалну контролу болести и смањену учесталос постирадијационих компликација.

Кључне речи: радиотерапија, брахитерапија, грлић, МРИ

Role of MRI based brachytherapy in prevention of post-irradiation complications in patients with advanced cervical carcinoma

Aleksandar Tomasevic,[1] Vesna Plesinac Karapandzic,[1,2] Suzana Stojanovic Rundic,[1,2] Milena Tomasevic,[3] Dragoslava Marjanovic,[1] Mirjana Mikovic[1]

[1] Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade; [2] University School of Medicine, Belgrade, Serbia; [3] Institute for Student's Health of Belgrade University, Serbia

Cervical carcinoma is still one of the major health problems in the world, especially with high incidence and mortality in developing countries, such as Serbia. According to the Serbian Cancer Registry for 2014 (1), cervical cancer is the fourth most common malignant disease in women, with 836 newly diagnosed cases, 302 deaths, incidence of 31.2/100.000 and mortality of 11.3/100.000 per year.

Primary treatment of advanced cervical cancer is concomitant radio-chemotherapy. One of the main reasons for a good therapy response and often long disease free survival in these patients, is the high irradiation dose delivered to the tumor, where brachytherapy has an indispensable 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) (2). Especially, an influence in developing late grade III or grade IV complications is emphasized (3).

Introduction of the MRI imaging in brachytherapy planning, made the needed precision in visualization of the pelvic soft tissues possible. Besides the possibility of delineation and definition of the tumor tissue as different target volumes (GTV, HR-CTV, IR-CTV) and assess the target volumes inclusion by the desired therapeutic dose, MRI made it possible to precisely determine the OAR wall (4), and so to now the brachytherapy doses in small volumes of OAR wall (0.1 cm^3, 1 cm^3 and 2 cm^3). The tolerant OAR doses were defined in several multi-centric studies and published in GEC-ESTRO recommendations (5). Having all those dose-volume information enables us to precisely tailor the dose distribution around the brachytherapy source and highly individualize the treatment plan for each patient.

The use of 3D brachytherapy makes possible further dose escalation in tumor target volumes with better protection of OAR at the same time, with ex-

pected better local disease control and less frequent late post-irradiation complications.

Keywords: radiotherapy, brachytherapy, cervix, MRI

References:

1. Institute of Public Health of Serbia; Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Cancer incidence and mortality in Serbia 2014. Serbia; 2016.
2. Georg P, Lang S, Dimopoulos J, Dörr W, Sturdza A, et al. Dose–volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image–guided adaptive cervical cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79 (2):356–362.
3. Georg P, Kirisits C, Goldner G, Dorr W, Hammer J, Potzi R et al. Correlation of dose–volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. Radiother and Oncol. 2009;91:173–180.
4. Jurgenliemk-Shulz IM, Lang S, Tanderup K et al. Variation of tretatment planning parameters (D90, HR-CTV, D2cc for OAR) for cervical cancer tandem ring brachytherapy in multicentre settings: Compaison of standard planning and 3D image guided optimization based on a joint protocol for dose-volume constrains. Radiother Oncol. 2010;94:339-348.
5. Dimopoulos J, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. Radiother and Oncol. 2012;103:113-122.

Преоперативна радиотерапија карцинома дојке

Јасмина Младеновић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

У терапији локално одмаклог карцинома дојке (ЛОКД) преоперативна радиотерапија (ПРТ) је у данашње време индикована након примарне (неоадјувантне) хемиотерапије (ПХТ) у случају да није постигнута ресектабилност тумора. Пре увођења неоадјувантне хемиотерапије, ПРТ се много чешће користила као једини неоадјувантни приступ за иницијално иноперабилне туморе, у циљу смањења туморског волумена и омогућавања радикалне хирургије.(1) Међутим, испитивања везана за преоперативну РТ вршена у прошлости нису показала њену довољну ефикасност да би била примењивана у рутинској пракси.

У данашње време, захваљујући напретку у техникама радиотерапије дојке, као што су интензитетом модулисана РТ (ИМРТ), акцелерисано пар-

цијално озрачивање дојке (АПБИ) и дијагностиком вођена РТ (ИГРТ), концепт ПРТ се поново враћа у употребу. У овим савременим околностима, преоперативна РТ може бити корисна у одређеним ситуацијама као што су: смањење тумора ради извођења поштедне операције, омогућавање лакшег извођења реконструкције дојке и лакшег извођења парцијалног озрачивања дојке, као и помагање у транслационим истраживањима.(2)

Код пацијената са исувише великим тумором за поштедну операцију, могуће је смањити тумор применом неоадјувантне ХТ или хормонске терапије. Међутим, показано је да се патохистолошки комплетан одговор на хемиотерапију ређе остварује код луминал А тумора у односу на остале подтипове. Стога, преоперативна РТ у комбинацији са хормонском терапијом може бити алтернативна стратегија за пацијенте са великим туморима ниског градуса и хормон рецептор позитивним налазом. (3)

За одређени број пацијената са локално одмаклим карциномом дојке, радикална мастектомија и даље остаје терапија избора. Многима од њих ће бити неопходна и постоперативна РТ, док ће поједини пацијенти можда изабрати да имају и реконструкцију дојке. Планирање свих ових третмана представља велики изазов, будући да је спровођење РТ после реконструкције дојке повезано са појавом веће учесталости компликација. У појединим случајевима планирање РТ може бити потенцијално отежано због самог облика реконструисане дојке. Због тога би се применом преоперативне РТ праћене мастектомијом и истовременом реконструкцијом могле избећи ове компликације и потешкоће.(4)

Акцелерисано парцијално озрачивање дојке је уведено у праксу као алтернатива озрачивању целе дојке за одређену групу пацијената са ниским ризиком за локални релапс болести. Прликом парцијалног озрачивања дојке, зрачење се спроводи циљано само на регију лежишта тумора и околног ткива. У многим студијама је показано да постоје велике разлике у дефинисању лежишта тумора приликом спровођења постоперативне РТ, што је резултирало у повећаном озраченом волумену. Када се РТ примењује преоперативно, делинеација тумора се може извршити прецизније, тако да би преоперативно парцијално озрачивање дојке можда било повољнија опција .(5)

Испитивања повезана са преоперативном РТ могла би олакшати транслациона истраживања проценом ефеката зрачења директно на сам тумор, јер су узорци ткива доступни пре и после преоперативне РТ. Веће разумевање биолошких ефеката радиотерапије на ткиво дојке може повећати простор и за персонализацију у радиотерапији.

Потенцијалне предности примене РТ пре хирургије су сада у току испитивања у оквиру актуелних и предстојећих трајала, а са циљем да утврде улогу преоперативне РТ у смањењу тумора ради омогућавања поштедне операције дојке, реконструкције дојке и парцијалног озрачивања дојке. Придружена транслациона истраживања могу повећати наше знање о ефектима радиотерапије на карцином дојке и биологију тумора и олакшати откривање и валидацију биолошких маркера који би указали на радиосензитивност или радиорезистенцију тумора.

Кључне речи: преоперативна радиотерапија, карцином дојке

Preoperative radiotherapy in breast carcinoma

Jasmina Mladenović

Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade

In the treatment of locally advanced breast cancer (LABC) preoperative radiotherapy (PRT) today is indicated after primary (neoadjuvant) chemotherapy (PCT) if resectability of tumor was not achieved. Before the introduction of PCT in treatment strategy, PRT was more frequently used as the sole neoadjuvant approach for initially inoperable tumors, in order to reduce tumor volume and reach radical surgery.(1) However, PRT related studies performed in the past have not shown sufficient efficacy to be applied in routine practice.

Nowadays, due to significant advances in breast radiotherapy techniques, such as intensity-modulated RT (IMRT), accelerated partial breast irradiation (APBI) and image-guided RT, concept of preoperative RT is return in use again. In this modern setting, preoperative RT may be useful in certain situations like downstaging of the tumor to perform conservative surgery, facilitating breast reconstruction, facilitating partial breast irradiation and assisting in translational research. (2)

For patients with too locally advanced disease for breast conservative surgery it may be possible to downstage the tumor with neoadjuvant chemotherapy or endocrine therapy. However, pathological complete response (pCR) to chemotherapy is less likely obtained in luminal A tumors than in others subtypes. Therefore, PRT in combination with endocrine therapy may be an alternative strategy for women with larger, hormone receptor positive and lower grade tumors. (3)

For a certain number of patients with locally advanced breast cancer radical mastectomy remains the therapy of choice. Many of them will also require post-mastectomy RT and may choose to have breast reconstruction. Scheduling of these treatments is a great challenge, since adding RT to reconstructed breast results in higher complication rate. In some cases RT delivery is potentially difficult due to shape of the reconstructed breast. Preoperative RT followed by mastectomy and immediate breast reconstruction may avoid these complications and difficulties.(4)

APBI was introduced into practice as an alternative to whole breast irradiation for selected patients with low risk for local recurrence. In APBI radiotherapy is targeted to the surgical cavity and limited area of surrounding tissue. Large variability in defining the tumor bed for postoperative RT has been shown in many studies, resulting in larger irradiated volumes. When RT is given preoperatively more accurate tumor delineation can be performed, so preoperative partial breast irradiation may be more advantageous.(5)

Preoperative RT studies could facilitate translational research by assessing the effect of radiation directly on the tumor, as tissue samples are available before and after preoperative RT. Greater understanding of biological effects of RT on breast tissue may increase the scope for personalization of RT.

The potential advantages of delivering RT before surgery are now under investigation, with current and upcoming trials aimed at establishing its role in downstaging to enable conservative surgery and facilitating breast reconstruction and partial breast irradiation. Associated translation research may increase our knowledge of radiation effects on breast cancer and tumor tissue biology, facilitate discovery and validation of biological markers that would indicate radio-sensitivity or tumor radio-resistance.

Keywords: preoperative radiotherapy, breast carcinoma,

References:

1.Riet FG, Fayard F, Arriagada R et al. Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. European Journal of Cancer 2017;76:45-51.
2.Lightowlers SV, Boersma LJ, Fourquet A et al. Preoperative breast radiation therapy: Indications and perspectives. European Journal of Cancer 2017;82: 184-192.
3.Bollet MA, Kirova YM, Antoni G et al. Responses to concurrent radiotherapy and hormonotherapy and outcome for large breast cancers in post-menopausal women. Radiother Oncol 2007;85:336-345.
4.Tansley P, Ramsey K, Wong S et al. New treatment sequence protocol to reconstruct locally advanced breast cancer. ANZ J Surg 2013;83:630-635.
5. van der Leij F, Bosma SCJ, van der Vijver MJ et al. First results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. Radiother Oncol 2015;114:322-327.

Нове технике радиотерапије у педијатријској онкологији

Јелена Бокун,[1] Драгана Станић,[1] Марија Поповић Вуковић,[1] Ивана Мишковић,[1] Борко Ниџовић,[1] Марина Никитовић[1,2]

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

Стални напредак у разумевању принципа радиотерапије укључујући сазнања из области медицинске физике и радиобиологије, употребу нових генерација линеарних акцелератора, побољшање имобилизације пацијената и обезбеђење контроле квалитета, заједно са сталним напретком компјутерске технологије, новим софтверским системима за планирање, омогућио је развој високо конформалних техника зрачења, чиме се постиже оптимална униформност и конформалност дистрибуције дозе у жељеном волумену мете уз смањење зрачних волумена околног здравог ткива и органа. Техникама које омогућавају бољу заштиту околног здравог ткива и органа у ризику омогућена је редукција нежељених ефеката, мања токсичност, радиотерапије. Тродимензионална конформална радиотерапија представља основ за нове напредне технике. У педијатријској радиотерапији од посебног значаја је заштита околног здравог ткива и органа у расту и развоју уз минималне секвеле спроведеног зрачења.

Високо конформалне технике зрачења и протонска терапија могу бити од користи код лечења деце малог узраста и специфичних локализација тумора као што су: тумори у близини базе лобање или мозга у развоју, тумори у близини кичмене мождине или параспинално, ретроперитонеални тумори у близини виталних органа као што су бубрези и пелвични тумори.

Код примене нових техника у лечењу деце и омладине саветује се опрезност с обзиром да још увек водећи радиотерапијски центри сумирају своје клиничке резултате и да се у постојећој литератури увек указује на веће волумене који ће употребом већег броја зрачних поља бити обухваћени.

У Институту за онкологију и радиологију Србије у периоду од јануара 2007. до септембра 2018. године зрачном терапијом је лечено 806 деце узраста од 1 до 18 година. Код највећег броја деце, више од 90 % спроведе-

на је тродимензионална конформална радиотерапија која се сматра стандардном радиотерапијском техником. Током протеклог периода од 12 година стекли смо сопствена искуства која су нам била од великог значаја и помоћи да започнемо примену нових радиотерапијских техника . Куповином и инсталацијом нових радиотерапијских машина са пратећом опремом током 2017. и 2018. године створили су се услови за примену нових техника : интензитетом модулисану радиотерапију (ИМРТ) и волуметријски модулисану лучну (arc) радиотерапију (ВМАТ). С обзиром на високо едукован радиотерапијски тим са великим искуством у педијатријској радиотерапији у кратком периоду смо започели интензитетом модулисану радиотерапију (ИМРТ). С обзиром на ограничења и опрезност у примени ВМАТ технике код деце сачекаћемо нове препоруке за коришћење ове технике у лечењу деце и омладине.

Кључне речи: деца, радиотерапија, здрава ткива, токсичност

New radiotherapy techniques in pediatric oncology

Jelena Bokun,[1] Dragana Stanić,[1] Marija Popović Vuković,[1] Ivana Mišković,[1] Borko Nidžović,[1] Marina Nikitović[1,2]

[1] Institut for Oncology and radiology of Serbia; [2] Medical Faculty, University of Belgrade

Constant progress in understanding the principles of radiotherapy including knowledge from the field of medical physics and radiobiology, new generation of linear accelerators, improving immobilization of patients and quality control, constant improvement of computer technology, new software planning system, enabled the development of highly conformal radiation techniques thus achieving high uniformity and conformity of the dose distribution in the target volume with the decrease of irradiated volume of normal tissue and organ at risk. Techniques that provide better protection of the surrounding normal tissue and organs in risk, reduction of adverse effects is enabled and minor toxicity of radiotherapy. Three-dimensional conformal radiotherapy is the basis for new advanced techniques. In pediatric radiotherapy protection of surrounding tissue and organs in growth and development with minimal radiotherapy late effects are of special importance.

Highly conformal radiation techniques and proton therapy can be helpful in treating children of a young age and in the treatment of special sites such as: tumors in the proximity of the skull base or the developing brain, tumors of the trunk close to the spinal or paraspinal, retroperitoneal tumors close to vital organs as kidney and pelvic tumors.

When applying new techniques in the treatment of children, caution is advised. Leading radiotherapy centers still summarize their clinical findings and published data indicate larger volumes that will be used by a number of irradiation fields.

In the Institute for Oncology and Radiology of Serbia from January 2007 until September 2018 806 children aged from 1 to 18 years were treated with radiotherapy. The largest number of children, more than 90% are treated with a three-dimensional radiotherapy which is standard radiotherapy technique. During the past 12 years we have gained our own experience that helped us to start with new radiotherapy techniques. During 2017 and 2018 purchase and installation of new radiotherapy machines with additional equipment the conditions for new radiotherapy techniques have been created. Those are: intensity modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT). With a highly educated radiotherapy team with great experience in pediatric radiotherapy in a short period we started with intensity modulated radiotherapy. Given the limitations and caution in using arc therapy we will wait new recommendations for using this technique in the treatment of children and young adults.

Key words: children, radiotherapy, normal tissue, toxicity

References:

1. E.C.Halperin,L.S.Constine. Pediatric Radiation Oncology, 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2011
2. A. J. Olch, PhD, FAAPM. Pediatric radiotherapy. Planning and treatment. CRC Press Taylor & Francis Group. 2013
3. Barett A, Dobbs J, Morris S, Roques T.Practical Radiotherapy Planning, Fourth Edition. Hodder Arnold, an Hachette UK Company. 2009
4. Koscielniak E, Klingebiel T. Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG. CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults.2009.
5. Delaney T.F.Trofimov A.V. Engelsman M. Suit H.D.Advanced-Technology Radiation Therapy in the Management of Bone and Soft Tissue Sarcomas. Cancer Control. 2005. Doi.org/10.1177/107327480501200104

Нове технике у педијатријској неуро-онкологији

Драгана Станић,[1] Јелена Бокун,[1] Марија Поповић-Вуковић,[1] Ивана Мишковић,[1] Марина Никитовић[1,2]

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

Радиотерапија и даље представља веома ефикасан модалитет и саставни део лечења многих педијатријских тумора централног нервног система (ЦНС). Пошто се код све више деце постиже дугорочно преживљавање након лечења, касне секвеле радиотерапије су постале тема великог интересовања у неуро-онкологији. Употреба радиотерапије код деце може изазвати озбиљне касне нежељене ефекте, укључујући неурокогнитивна оштећења, застој у расту, секундарне малигнитете, као и оштећења церебралне васкуларизације, ендокриних жлезда и унутрашњег уха.

Недавни напредак у радиотерапијским техникама, као што је увођење радиотерапије вођене имиџингом и протонске терапије, довео је до нове ере прецизног третмана са значајно мањим излагањем здравих ткива зрачењу. У прошлости су зрачни волумени мете укључивали широку маргину здравог ткива око тумора како би се урачунала непрецизност у свакодневном позиционирању пацијента. Са радиотерапијом вођеном имиџингом ова непрецизност се може практично у потпуности елиминисати. Радиотерапијски апарати су опремљени тако да обезбеђују снимке високог квалитета (радиографију, компјутеризовану томографију или чак магнетну резонанцију) пацијента у терапијском положају. Специјализовани софтвер омогућава упоређивање ових снимака са референтним снимцима направљеним током симулације и корекцију положаја пацијента пре саме фракције зрачења. Комбинација радиотерапије вођене имиџингом са високо конформалним техникама радиотерапије, као што су интензитетом модулисана радиотерапија, стереотаксична или протонска терапија, постигнуто је драстично побољшање прецизности испоруке дозе зрачења на мету.

У складу са овим напретком, а као одговор на проблем токсичности, развијени су протоколи лечења за различите педијатријске туморе ЦНС-а са пажљивим и постепеним смањењем волумена и/или доза зрачења, у условима комбинованог онколошког лечења. Протонска терапија је постала прихваћени стандард у лечењу тумора ЦНС-а деце јер својим до-

зиметријским карактеристикама омогућава смањење токсичности уз задржавање једнаке ефикасности у контроли болести.

Кључне речи: неуро-онкологија, радиотерапија, деца, педијатријска.

New techniques in pediatric neuro-oncology

Dragana Stanić,[1] Jelena Bokun,[1] Marija Popović-Vuković,[1] Ivana Mišković.[1] Marina Nikitović[1,2]

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

Radiotherapy continues to be a very effective modality and an integral part of treatment for many pediatric central nervous system (CNS) tumors. Since more and more children achieve long-term survival after treatment, late effects of radiotherapy have become a topic of great interest in neuro-oncology. The use of radiotherapy in children can cause serious late adverse events, including neurocognitive and growth impairment, secondary malignancies, as well as damage to the cerebral blood vessels, endocrine glands and inner ear.

Recent advances in radiotherapy techniques, such as the introduction of image guided radiotherapy and proton therapy, have led to a new era of precise treatment with significant reduction of healthy tissue exposed to radiation. In the past target volumes included a wide margin of healthy tissue around the tumor to account for inaccuracy in the daily positioning of the patient. With image guided radiotherapy this inaccuracy can be almost completely eliminated. Radiotherapy machines are equipped to provide a high quality images (radiography, computerized tomography or even magnetic resonance imaging) of the patient in a treatment position. Specialized software allows comparison of these images with reference images made during simulation and correction of patient position before the radiation fraction itself. A combination of image guided radiotherapy with highly conformal radiotherapy techniques, such as intensity modulated radiotherapy, stereotaxic or proton therapy, resulted in drastic improvement of dose delivery precision to the target.

In line with this progress, and in response to the problem of toxicity, protocols for the treatment of different pediatric CNS tumors have been developed, with careful and gradual decrease in volume and/or radiation dose, in the setting of combined oncological treatment. Proton therapy has become an accepted standard of treatment for CNS tumors of children because it al-

lows, with its dosimetric characteristics, for a reduction in toxicity while retaining the same efficacy in controlling the disease.

Keywords: neuro-oncology, radiotherapy, children, pediatric.

References:

1. Hoffman KE, Yock TI. Radiation therapy for pediatric central nervous system tumors. Journal of child neurology. 2009;24:1387.
2. Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. Neuro-oncol. 2013;15:1552.
3. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89:1060.
4. Wolden SL. Protons for craniospinal radiation: are clinical data important? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:231.
5. Bindra RS, Wolden SL. Advances in Radiation Therapy in Pediatric Neuro-oncology. J Child Neurol. 2016;31:506-16.

Портал дозиметрија као метода верификације у VMAT техници зрачења

Вучковић Сандра, Ницовић Борко, Милошевић Ненад, Лазовић Ања

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Карцином је данас у свету један од највећих здравствених проблема. Радиотерапија представља један од најзаступљенијих модалитета лечења. Самостално или у комбинацији са другим облицима лечења као што су хирургија, хемиотерапија и хормонотерапија, радиотерапија је куративни третман за 40% пацијената оболелих од рака.

У оквиру радиотерапијског лечења данас се најчешће користе техника интензитетом модулисане радиотерапије (ИМРТ) и нова радиотерапијска техника названа волуметријски модулисана ротациона терапија (VMAT). VMAT је унапређен облик ИМРТ технике, где се доза испоручује континуирано током ротације гентрија у једном или више лукова. За разлику од конвенционалног ИМРТ третмана, код кога се зрачење спроводи из више различитих углова, што захтева непрекидно стартовање и заустављање машине, VMAT испоручује дозу на тумор током ротације од 360 степени, најчешће за мање од 2 минуте.

Са све већом заступљеношћу ИМРТ и VMAT техника, израда радиотерпијских планова је све комплекснија, а ескалација терапијске дозе све

већа. Постојеће процедуре контроле квалитета, када су у питању овако софистициране технике зрачења, постају недовољно прецизне, и јавља се потреба за увођењем нових коплекснијих процедура.

Верификација дозе се може извршити на пуно различитих начина. Један од најефикаснијих уређаја за верификацију дозе пре радиотерапијског третмана је ЕПИД - *electronic portal imaging device*. Овај тип дозиметријског детектора је већ уграђен у конфигурацију ЛИНАЦ-а, што уз проток информација ка кориснику у реалном времену, омогућава једноставно спровођење портал дозиметрије без потребе за додатном опремом.

Верификацијом ВМАТ плана проверава се да ли приликом третмана може доћи до подзрачености тумора, односно да ли здрава ткива могу примити дозу већу од планиране. Развијене су различите методе за ефикасно и тачно поређење израчунате и измерене дозе зрачења. Једна од веома корисних метода је метода поређења профила поља. Златни стандард за евалуацију измерених и израчунатих (из РТ плана) абсорбованих доза је гама евалуациони метод.

Кључне речи: ВМАТ, дозиметрија, ЕПИД

Portal Dosimetry – Dose verification method in VMAT therapy

Vučković Sandra[1], Nidžović Borko[1], Milošević Nenad[1], Lazović Anja[1]

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Nowadays, cancer is one of the major public health problems around the world. Radiotherapy is one of the most widely used cancer treatment method. Alone or in combination with other treatments such as surgery, chemotherapy or hormone therapy, radiotherapy is a curative treatment for 40% of cancer patients.

Among the most commonly used radiotherapy methods are intensity modulated radiotherapy (IMRT) and a novel radiation technique called volumetric modulated arc therapy (VMAT). VMAT is an advanced form of IMRT that delivers a precisely sculpted 3D dose distribution with a rotation of the gantry in a single or multi-arc treatment. Unlike conventional IMRT treatments, during which the machine must make repeated stops and starts to treat the tumor from many different angles, VMAT can deliver the dose to entire tumor in a 360-degree rotation, typically in less than two minutes.

With the increased use of IMRT and VMAT, and consequently, increasing in treatment plan complexity, as well as a higher dose prescriptions, the de-

mand for patient specific quality assurance (QA) procedures has increased. Recommended QA procedures might no longer be sufficient and, therefore, new procedures are necessary to detect possible errors.

Dose verification can be accomplished in many ways. One of the most efficient tool for pre-treatment patient specific QA is the electronic portal imaging device (EPID). These types of dosimetry devices are already attached to the LINAC, providing real-time digital feedback to the user, with no need of additional hardware to perform portal dosimetry.

In pre-treatment patient specific QA of VMAT plans, dose verification is needed to avoid underdose of the target volume or overdose of the normal tissues. Thus, different methods that allow the efficient and accurate comparison between the calculated and the measured dose distribution, have been developed. One method, that is very useful, is profile comparison. The gold standard for the evaluation of comparisons between measured and calculated absorbed dose is called gamma evaluation method.

Keywords: VMAT, dosimetry, EPID

References:

1. A. Domingos, "Bringing Portal Dosimetry for Radiotherapy into the clinic", Master Thesis, University of Lisbon, 2017.
2. S. Nijsten, "Portal Dosimetry in Radiotherapy", Master Thesis, Unversity of Maastricht, May 2009.
3. W.Elmpt, L.McDermott, S.Nijsten, M.Wendling, P.Lambin, B.Mijnheer, "A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry", Radiotherapy and Oncology, vol. 88, no.3, pp. 289-309, Sep 2008.
4. E.Podgorsak. Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, Interanational Atomic Energy Agency, Vienna, AT, 2005.

Терапијски избор код локалног рест/рецидива одмаклог карцинома грлића материце

Мирјана Миковић,[1] Александар Томашевић,[1] Бранкица Раковић,[1] Драгослава Марјановић,[1] Предраг Петрашиновић,[1] Весна Плешинац-Карапанџић[1,2]

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

Локално узнапредовали карцином грлића материце (стадијуми bulky Ib-IVa FIGO) лечи се, у примарном приступу, радикалном зрачном терапијом са/без хемиотерапијске (ХТ) потенцијације цисплатином (CDDP). Примена

конкомитантне РТ/ХТ је стандард уведен 1999. на основу резултата V трајала, који су показали значајан бенефит у ОС за лимитирану болест (Ib/IIa 13%) и слабије резултате за више стадијуме (IIb 7%, IIIb-Iva 3%). По завршетку лечења спроводи се строги режим праћења на 3 месеца у прве две године са налазима МР или ЦТ абдомена и мале карлице, једном годишње РТГ плућа, обзиром да се релапс болести локално и/или екстрапелвично очекује у око 80% случајева управо у овом периоду. Снажни независни прогностички фактори очекиваног релапса болести су величина тумора >2 цм, хистолошки тип и статус лимфатика, док опште стање, године старости, придружене болести, укупно трајање зрачног третмана (до 50 дана) и ниво Hgb >110 g/l имају значајан утицај на успех спроведеног лечења.[1]

Рест се дефинише као присуство тумора до 6 месеци од завршетка лечења. Локални рецидиви, централни - на цервиксу и латерални (паријетални - у пелвичним лимфатицима и висцерални - у материчним везама) јављају се 6 месеци и више по завршеном лечењу.[2] Изоловани централни рест/рецидив јавља се у релативно малом проценту, 2-3%, с обзиром на апликоване високе дозе зрачне терапије и примену савремених метода планирања у радиотерапији (конформална, ИМРТ, 3Д брахитерапија).[3] Ради се о прогностички лошој групи пацијенткиња, код којих је адекватан одабир даље терапије (операција, хемиотерапија, ретко реирадијација) кључан у постизању дужег преживљавања/ излечења.

Оперативно лечење је индиковано код селектоване групе пацијенткиња са централним резидуалним тумором, имајући у виду потенцијалне постоперативне компликације.[4] Методе избора су тотална хистеректомија различитог степена радикалности (I-IV по Пиверт-у), а најрадикалнији приступ је у виду егзантерације (предње, задње или тоталне), са могућношћу куративног ефекта. Величина тумора <3 cm без пропагације ван цервикса, негативан стаус лимфатика и ДФС дужи од 6 месеци су повољни прогностички фактори курабилности ове групе пацијенткиња.[1]

Системска ХТ је терапија избора, са скромним успехом (5 год ОС до 20%) имајући у виду компромитовану васкуларизацију резидуалног тумора услед посттерапијске фиброзе и некрозе. У стандардном приступу примењује се системска ХТ CDDP 50-100 mg/m^2, а значајно бољи резултати постигнути су комбинацијом CDDP са Паклитаксел-ом или Топотекан-ом.[5] У току су испитивања лечењем уз примену Бевацизумаба.

Индикације за реирадијацију су најчешће ограничене, имајући у виду високе дозе апликоване у примарном терапијском приступу. Примењује се са палијативним – хемостатским или антидолорозним циљем. У слу-

чају тумора пелвичног зида могућа је примена стереотактичне радиохирургије којом се постиже значајно продужење ОС и одлична локална контрола болести и симптома. У изузетним случајевима може се размотрити интерстицијална брахитерапија.

Индивидуални мултимодални приступ лечењу ових пацијенткиња је неопходан. Савремени циљ је дефинисање параметара праћења (МР, ПЕТ/ЦТ, SCC Ag) и група пацијенткиња, код којих би одговарајуће лечење могло бити примењено са максималним бенефитом, уз минималне компликације са могућношћу комплетног излечења и смањења трошкова лечења.

Кључне речи: карцином грлића материце, рецидив, терапија

Treatment modalities for residual/recidivant tumor in locally advanced cervical carcinoma

Mirjana Miković,[1] Aleksandar Tomašević,[1] Brankica Raković,[1] Dragoslava Marjanović.[1] Predrag Petrašinović,[1] Vesna Plešinac-Karapandžić[1, 2]

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

Definitive radiotherapy with or without concomitant cisplatin (CDDP) based chemotherapy is a treatment of choice for locally advanced tumors of uterine cervix (bulky Ib-IVa FIGO). Concomitant radio/chemotherapy has been introduced as a standard treatment since 1999. based on results of 5 trials which showed significant impact on overall survival (OS) rate for limited disease (Ib/IIa 13%) and poorer results for advanced stages (IIb 7%, IIIb-IVa 3%). Considering that disease recurrence is expected in 80% of the cases in the period of two years after treatment, a strict follow-up regiment is applied: gynecologic examinations every 3 months with MRI or CT of abdomen and pelvis and an annual chest RTG. Tumor size >2 cm, histological type, and lymph node status are strong independent prognostic factors, while clinical status, age, comorbidity, overall treatment time (up to 50 days) and hemoglobin level >110 g/l make significant impact on treatment success.[1]

Residual tumor is, by definition, a locally persistent mass up to 6 months after treatment. Recidivated tumor is a disease confined to cervix (central) or lateral (parietal – in pelvic lymph nodes, visceral in uterine ligaments), 6 months and beyond after definitive RT.[2] Isolated central residual/recidivated

tumor is considered rare, occurring in 2-3% cases, due to high radiation doses and modern planning technics (conformal, IMRT, 3D brachytherapy).[3] This is a group of patients with poor prognosis, in whom an adequate selection of further treatment (surgery, chemotherapy, rarely reirradiation) is crucial in achieving longer survival/cure.

Surgical treatment is indicated in a selected group of patients with central residual tumor, but with potential of postoperative complications.[4] Different levels of total radical hysterectomy (class I-IV according to Pivert), or pelvic exenteration (anterior, posterior, total) are the treatments of choice with the possibility of curative effect. Tumor size <3cm limited to the cervix, negative lymphatics and DFS more than 6 months are favorable prognostic factors for this group of patients.[1]

Systemic HT is the treatment of choice, with modest success (5 year OS to 20%) considering compromised vascularization of the tumor, due to post therapeutic fibrosis and necrosis. In the standard approach, the systemic CDDP HT 50-100 mg/m^2 is applied and significantly better results are achieved by the combination of CDDP with Paclitaxel or a Topotecan.[5] A treatment with the Bevacizumab is under investigation.

Indications for reirradiation are usually limited considering the high doses of radiation in the primary therapeutic approach. It is used with a palliative goal - hemostatic or pain releasing. In the case of pelvic wall tumor relapse, it is possible to use stereotactic radiosurgery, which achieves significant prolongation of the OS and an excellent local control of the disease and symptoms. In exceptional cases interstitial brachytherapy may be considered.

An individual multimodal approach to the treatment of these patients is necessary. Contemporary aims are as follows: defining the follow-up parameters (MR, PET / CT, SCC Ag) and groups of patients to whom the appropriate treatment would applied with the maximum benefit and the possibility of complete healing as well as minimal complications and reducing treatment costs.

Key words: cervical carcinoma, recidivated tumor, therapy

References:

1. Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. *Br J of Cancer*. 2008;*99*(8):1216-1220.
2. Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist*. 2002;7:342–347.
3. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review) . *Oncology Letters*. 2010;1:3-11.

4. Hong J, Tsai C, Lai C, Chang T, Wang C, Chou H, Hsueh S. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):249-257.
5. Coleman RL, Keeney ED, Freedman RS, Burke TW, Eifel PJ, Rutledge FN. Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 1994;55(1):29-35.

Адјувантна радиотерапија раног карцинома ендометријума

Предраг Петрашиновић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Карцином ендометријума је најчешћи гинеколошки малигнитет у развијеним земљама док се у Србији налази на другом месту, иза карцинома грлића материце [1,2]. Према водичу Свеобухватне Националне Мреже за Рак (National Comprehensive Cancer Network—NCCN) карцином ендометријума се дели у три категорије: 1) болест ограничена на материцу (стадијум I); 2) суспектно или евидентно захватање грлића материце (стадијум II); и 3) суспектна екстраутерина болест (стадијуми III и IV) [3]. Болест се најчешће дијагностикује у I стадијуму [3,4].

Примарно лечење пацијенткиња са карциномом ендометријума у I стадијуму болести подразумева хирургију, уз високо петогодишње преживљавање [3,4]. Ипак, одређени клиничкопатолошки фактори могу указати на групу пацијенткиња код којих постоји виши ризик за релапс болести, і која би имала бенефит од адјувантне терапије. Раније дефинисани прогностички фактори обухватају старост пацијенткиње, стадијум болести, дубину инвазије миометријума, степен диференцијације тумора, тип тумора (ендометриоидни, серозни, светлих ћелија) и присуство одн. одсуство лимфоваскуларне инвазије (ЛВИ). Базирано на овим познатим прогностичким факторима, дефинисане су ризичне групе за релапс болести, а у циљу лакшег одређивања потребе за адјувантном терапијом: 1) група ниског ризика; 2) група средњег ризика; 3) група високо-средњег ризика; 4) група високог ризика; 5) узнапредовала ризична група; и 6) метастатска група [4].

Спроведена су бројна истраживања о улози адјувантне радиотерапије (РТ) код пацијенткиња са карциномом ендометријума. Истраживања су се односила на питања о потреби за применом адјувантне РТ (постоји ли бенефит од примене адјувантне РТ?), врсти радиотерапије (транскутана РТ

или брахитерапија?), као и утицају на квалитет живота. На основу ових истраживања формирани су водичи и препоруке о примени адјувантне радиотерапије код раног карцинома ендометријума [4,5]: 1) пацијенткиње са стадијумом I болести, ендометриоидним карциномом градуса 1–2, са мање од 50% инвазије миометријума (група ниског ризика) немају потребе за адјувантном терапијом након хирургије; 2) код групе средњег ризика (стадијум I ендометриоидног карцинома градуса 1–2, са више од 50% инвазије миометријума и негативном ЛВИ) препоручује се брахитерапија у циљу смањења појаве вагиналног релапса болести, а чак се код неких пацијенткиња може размотрити само праћење; 3) код пацијенткиња из групе високо-средњег ризика (стадијум I ендометриоидног карцинома, градуса 3, са мање од 50% инвазије миометријума, независно од ЛВИ статуса; или стадијум I ендометриоидног карцинома, градуса 1–2, са позитивном ЛВИ, независно од дубине инвазије миометријума) примена адјувантне радиотерапије зависи од обима спроведеног хируршког стадирања (статус лимфних чворова) и може обухватати примену брахитерапије, транскутане РТ или чак само праћење; 4) код пацијената са стадијумом I ендометриоидног карцином, градуса 3, са више од 50% инвазије миометријума, независно од ЛВИ статуса (група високог ризика) лечење такође зависи од статуса лимфних чворова, а може бити транскутана РТ или брахитерапија, уз евентуално додавање хемотерапије.

Закључак: Истраживања подржавају примену радиотерапије у адјувантном лечењу раног карцинома ендометријума, уз адекватну стратификацију пацијенткиња према ризичним групама. Даља истраживања су потребна у циљу дефинисања најбољег приступа примени радиотерапије (транскутана РТ или брахитерапија, дозе, фракционисање), као и у циљу одређивања потенцијалних молекуларних маркера као прогностичких параметара.

Кључне речи: карцином ендометријума, радиотерапија, адјувантно

Литература

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374–403.
2. Miljuš D, Živković S, Božić Z. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2015. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut"; 2017.
3. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms (Version 1.2019). October 17, 2018 [cited 2018 Oct 24]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf

4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol. 2015 Dec;117(3):559–81.
5. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. American Society for Radiation Oncology; 2014 May;4(3):137–44.

Технички аспекти стереотаксичне радиотерапије метастаза у јетри и плућима

Оливера Иванов[1,2], Јелена Личина[1], Милутин Бауцал[1], Laза Рутоњски[1], Мићо Новаковић[1], Јелена Тривковић[1]

[1] Институт за онкологију Војводине, Oncology Institute of Vojvodina
[2] Медицински факултет Нови Сад, Faculty of Medicine Novi Sad

Стереотаксична радиотерапија представља неинвазивну методу лечења тумора који нису погодни за хирургију и друге инвазивне методе. Метастазектомија лезија у јетри и плућима је златни стандард у лечењу, међутим она често није индикована због коморбидитета пацијента, нересектабилности лезија или кратког временског интервала до нове прогресије болести. У бројним студијама је испитивана улога стереотаксичне радиотерапије (СБРТ=stereotactic body radiotherapy-SBRT) и захваљујући могућности да се испоручи веома висока доза зрачења на мету уз минималну дозу зрачења на околне критичне органе, резултати ових студија су веома позитивни. Есенцијална је добра селекција пацијената. Иако постоје разлике у препорукама који пацијенти задовољавају инклузионе критеријуме за СБРТ, генерално би сви требали да испуњавају следеће: да нису погодни за хирургију, дијаметрар лезија у јетри ≤6 cm, кумулативни дијаметар лезија у плућима ≤7 cm, број лезија до 3 (или до 5), Eastern Cooperative Oncology Group перформанс статус ≤2, добра функција јетре (Childs A), волумен здраве јетре >700cm^3, ФЕВ 1 > 1l за терапију плућа, добра сарадња пацијента, одсуство или стабилна екстрахепатична /екстраторакална болест и адекватан волумен и функција јетре и плућа. Контрола респираторних покрета је неопходна и може се постићи системима активне контроле дисања, респираторног гејтинга, или праћења тумора у реалном времену. Препоручљиво је користити магнетну резонанцу или позитронску емисиону томографију / компјутеризовану томографију ради боље делинеације мете. Клинички

волумен мете (clinical target volume =CTV) је истоветан са видљивим волуменом тумора (gross tumor volume=GTV). Оптимално је индивидуализовати дозу за сваког пацијента како би се избегла радијациона болест јетре, радијациони пнеумонитис и друге компликације, поштујући дозна ограничења органа од ризика. Како би се обезбедила репродуцибилност третмана, неопходно је одређивати позицију мете пре или у току сваке фракције СБРТ помоћу интегрисаног система за скенирање. Такође, потребно је и клинички контролисати пацијента на свакој фракцији како би се препознали симптоми акутне токсичности и они класификовали по својој тежини, те применила одговарајућа терапија. Већина студија препоручује примену биолошки еквивалентне дозе (БЕД = biological equivalent dose = BED) од 100 греја, што омогућује локалну контролу која је идентична метастазектомији лезија у плућима или јетри. Међутим, у пракси се примењују и дозе мање од 100 греја БЕД са задовољавајућом локалном контролом и токсичношћу. Локална прогресија лезија се процењује имиџингом за сваку метастазу понаособ, према модификованим РЕЦИСТ (RECIST =Response Evaluation and Criteria in Solid Tumors) критеријумима. Лабораторијске анализе респираторне и јетрене функције и туморски маркери су такође саставни део у праћењу пацијената након СБРТ. Може се закључити је стереотаксична радиотерапија неинвазивна, ефективна метода лечења нересектабилних метастаза у јетри и плућима коју пацијенти добро толеришу. Међутим, потребне су проспективне рандомизиране студије како би се она упоредила са другим методама и одредила њена тачна улога. Најважнија је добра селекција пацијената, јер највећи бенефит имају пацијенти који имају низак ризик од системске прогресије малигне болести.

Кључне речи: СБРТ, јетра, плућа, метастазе

Technical aspects of stereotactic body radiotherapy of liver and lung metastases

Olivera Ivanov,[1,2] Jelena Licina,[1] Milutin Baucal, Laza Rutonjski,[1] Mico Novakovic,[1] Jelena Trivkovic[1]

[1] Oncology Institute of Vojvodina; [2] Faculty of Medicine Novi Sad

Stereotactic irradiation of extracranial targets offers a non-invasive treatment modality for patients with localized tumors, which are not amenable for surgery or other invasive approaches. Metastasectomy for liver or lung metastases

has been the standard of care but is often not possible due to medical comorbidities, unresectable metastases, or short disease free intervals. The role of stereotactic body radiation therapy (SBRT) was investigated in the treatment of oligometastatic patients with promising results, thanks to the ability of this procedure to deliver a conformal high dose of radiation to the target lesion and a minimal dose to surrounding critical tissues. Patient selection for SBRT is of great importance. Although there are some differences among recommendations for inclusion criteria, in generally each patient should meet the following criteria: non amenable for surgery, diameter of the lesion ≤6 cm for liver and cumulative diameter ≤7cm for lung, lesion number up to three (or five), Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤2, good liver function (Childs A) and healthy liver volume >700cc, FEV1> 1l for lung treatment, good patient cooperation with absent or stable extrahepatic/extrathoracic disease and adequate hepatic or lung volume and function. Respiratory movement controle is mandatory and can be obtained with active breathing control system, respiratory gating system or real time tumor tracking. Multi-modal imaging with contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and/ positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) is recommended to be used for better target definition. The clinical target volume (CTV) is defined as equal to the gross tumor volume (GTV). Individualized radiation doses should be chosen to maintain the low risk of radiation induced liver disease (RILD), radiation pneumonitis or other complication, with respect of organ constraints. To ensure the delivery accuracy, the target position needs to be checked before or during SBRT treatment, by an integrated image acquisition system. Patient should be checked up at each fraction during the treatment and any acute toxicity should be recognized and classified according to the radiation toxicity score. In assessing local controle, most studies support using a biological equivalent dose (BED) of at least 100Gy to have local controle comparable to metastasectomy of pulmonary or liver metastases. Doses of less than 100 Gy however are still used in clinical practice with high local controle rates and minimal toxicity. Local progression should be evaluated on imaging independently for each lesion following a modified RECIST (Response Evaluation and Criteria in Solid Tumors) criteria. Respiratory and liver function tests and tumor markers also should be monitored during the follow up period. In conclusion, SBRT is a non-invasive, well-tolerated and effective treatment for patients with liver and lung metastases not suitable to surgical resection. The role of liver and lung SBRT for metastatic disease needs to be evaluated by randomized clinical trials comparing the various alternative therapies. Patient selection is important,

because those with low risk for systemic progression are more likely to benefit from this approach.

Key words: SBRT, liver, lung, metastases

References:

1. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2014;5(3):190-197. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.039.
2. Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. Radiation Oncology (London, England). 2017;12:35. doi:10.1186/s13014-017-0773-4.
3. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. Eur J Cancer. 2009 Jan; 45(2):228-47.
4. „Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Cox JD et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1341-6
5. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, Krieger T, Baier K, Gabor M, et al. Dose–response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:47–54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1939

Модерна радиотерапија тумора главе и врата у ери персонализоване медицине

Наташа Јовановић Корда

Институт за онкологију и радиологију Србије

Савремени концепт лечења тумора регије главе и врата, подразумева индивидуалну процену, базирану на великом броју параметара који омогућавају персонализован третман.Радиотерапија игра кључну улогу у третману пацијената са туморима главе и врата . Комплексност радиотерапије у овој регији условљена је блиским односом тумора и околних здравих структура. Поред опстих, клиничких и молекуларних информација и савремене" имагинг" методе пружају нам не само прецизније анатомских података о локализацији, облику, величини тумора, односу са околним органима вец и фенотипске карактеристике тумора (радиомицс). Инкорпорација оваквих дијагностицких имагинг масина у системе за планирање и спроведјење радиотерапије, омогућава нам прецизнију детекцију и оцртавање таргет волумена али и могућност адаптације радиотерапијског плана у стварном времену, у току самог третмана , базирано на анатомским и функционалним променама туморских таргет волумена, које се десавају између фракција.

Modern radiotherapy of head and neck tumors in the era of personalized medicine

Natasa Jovanovic-Korda

Institute for Oncology and radiology of Serbia

The modern concept of treatment of head and neck tumors includes an individual assessment, based on a large number of parameters that allow personalized treatment. Radiotherapy plays a key role in treatment of head and neck cancer patients. The complexity of radiotherapy in this region is associated with close relationship between tumors and surrounding healthy structures. In addition to general features, clinical and molecular information, modern imaging methods provide not only precise anatomical data on the localization, tumor size, relationship with the surrounding organs, but also the phenotypic characteristics of the tumor. (radiomics)Implementation of diagnostic imaging machines into the radiotherapy planning system allow us to more precisely detect and target the target volume, but also the possibility of adaptation of the radiotherapy plan in "real time", during the radiotherapy treatment, based on anatomical and functional changes in tumor target volumes that occur between fraction.

Значај радиотерапије у лечењу карцинома панкреаса

Сузана Стојановић Рундић[1,2], Јелена Дедовић Стојаковић[1], Александар Ранковић,[1] Марко Дожић,[1] Весна Плешинац Карапанџић[1,2]

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

Радиотерапија (РТ) у мултидисциплинарном приступу гастроинтестиналних малигнитета има значајно и добро утврђено место, посебно у третману карцинома ректума, једњака, желуца и аналног канала. Упркос значајном напретку у мултидисциплинарном третману, карцином панкреаса (КП) има високу стопу моралтитета и петогодишње преживљавање од само око 6% (1). У последње две деценије константни напредак у технологији је омогућио прецизнију примену зрачне терапије уз већу поштеду околних здравих структура и довео до учесталије примене радиотерапије и при третману КП.

Радиотерапија у лечењу КП може бити примењена као постоперативна, преоперативна, радикална, палијативна и интраоперативна. Постоперативна РТ се примењује са циљем смањивања вероватноће настанка рецидива или удаљених метастаза и примењује се након индукционе хемотерапије (ХТ) или као конкомитантна радиохемотерапија (РТ/ХТ) уз наставак лечења адјувантном ХТ (2). Преоперативна РТ је ефикаснија у лечењу тумора дигестивне регије због очуване структуре органа и боље оксигенације ткива пре терапије. Примењује се са конкомитантном ХТ са циљем побољшања локалне контроле, свеукупног преживљавања и повећаног процента РО ресекција. Посебно је значајна њена улога код гранично ресектабилних КП (3). Код нересктабилних КП радиотерапија се може применити као радикална или у склопу конкомитантне РТ/ХТ са ефектом на локалну контролу болести, те се може у око 10–20% пацијента сматрати и условно преоперативном. Код пацијента са локално узнапредовалом неметастатском или метастатском болести може се применити као вид лечења и палијативна РТ ради умањивања симптома и побољшања квалитета живота. Као новији вид лечења примењује се интраоперативна РТ (ИОРТ) која омогућава примену високих доза уз одличну поштеду околних здравих структура. ИОРТ доводи до боље локалне контроле болести, али је ефекат на укупно преживљавање нејасан. Највећи искорак у овом пољу је направљен развојем стереотаксичне радиотерапије (СБТР, СРТ). Она омогућава примену изузетно високе појединчне дозе која има значајно већи биолошки ефекат на тумор уз стрм градијент пада дозе у околном ткиву. Локална контрола применом СБРТ код ових пацијената у већини студија је од 80–100% (5).

Правци даљих истраживања се крећу ка примени неоадјувантне РТ уз ХТ која има бројне теоријске предности у односу на постоперативни третман, чак и код пацијента са ресектабилном болешћу. Такође, применом савремених РТ технологија уз интеграцију имунотерапије, посебно „checkpoint" инхибитора, у будућности можемо очекивати побољшање локалне контроле као и свеукупно преживљавање. Потребне су проспективне, рандомизоване, добро осмишљене студије које би пратиле дугорочни ефекат оваквог лечења и чији би резултати допринели доношењу јасних индикација за примену радиотерапије.

Кључне речи: карцином панкреаса, радиотерапија, савремена радиотерапија

The importance of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer

Suzana Stojanović Rundić[1,2], Jelena Dedović Stojaković[1], Aleksandar Ranković[1], Marko Dožić[1], Vesna Plešinac Karapandžić[1,2]

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

Radiation treatment (RT) in multidisciplinary approach for treatment of digestive malignancies has significant and well-established place, especially in the treatment of rectal, oesophageal, gastric and anal cancer. In spite of significant progress in multidisciplinary treatment, pancreatic cancer has high mortality rate and five-year survival rate of only 6% (1). In last two decades constant progress in technology has enabled more precise application of RT with better sparing of normal structures and led to more significant use of radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer (PC).

Radiotherapy in the treatment of PC can be applied as postoperative, preoperative, radical, palliative and intraoperative RT. Postoperative radiotherapy is used in order to reduce the probability of occurrence of recurrence and distant metastasis and is applied after induction chemotherapy (CT) or as concomitant radiochemotherapy (RT/CT) with further adjuvant CT. Preoperative RT is more efficient in treatment of digestive malignancies because of preserved structure of organs and better tissue oxygenation before the treatment. It is applied with concomitant CT which provides better local control, overall survival and higher percentage of R0 surgical margins. It is especially significant in borderline resectable PC. In locally advanced PC the option is radical RT or concomitant radiochemotherapy with the effect on locoregional control of the disease. Furthermore, in 10–20% of the patients the treatment can be considered as preoperative. In patient with locally advanced non-metastatic or metastatic disease palliative RT has significant role in controlling symptoms and improving quality of life. As a more recent form of treatment intraoperative RT (IORT) is performed which enables the application of high doses with excellent sparing of surrounding tissue. IORT leads to a better disease control, but the effect on overall survival is unclear (4). The biggest progress in this field is made with the development of stereotactic radiotherapy—stereotactic body radiotherapy (SRT—SBRT). This treatment facilitates the application of extremely high singular dose that has a significantly high biological effect on the tumour itself with the steep dose gradient in the surrounding tissue. Local control in patients treated with SBRT in most studies is 80–100% (5).

Further studies are directed towards the application of neoadjuvant RT/CT, which has theoretic advantage in relation to postoperative treatment, even in patient with resectable disease. Also, the application of modern RT technologies with the integration of immunotherapy, especially of checkpoints inhibitors, will lead to better local control of the disease and overall survival. Prospective, randomized, well thought studies are needed to follow the long-term effects of this kind of treatment and the results would contribute to decision making for radiation treatment.

Key words: pancreatic cancer, radiotherapy, radiochemotherapy, SBRT

References:

1. Ma J, Siegel R, Jemal A: Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009. J Natl Cancer Inst 105:1694-1700, 2013
2. M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J. L. Van Laethem, T. Conroy, and D. Arnold Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68.
3. Thomas B Brunner, Martin Scott-Brown, The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma, Radiation Oncology 2010, 5:64
4. Vincenzo Valentini, Felipe Calvo, Michele Reni et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: Joint analysis of the ISIORT-Europe experience Radiother Oncol. 2009 Apr;91(1):54-9.
5. O'Sullivan, S., Cagney, D.N., The emerging role of stereotactic radiotherapy in gastrointestinal malignancies: a review of the literature and analysis from the Irish perspective, Ir J Med Sci (2018).

Интензитет-модулирана радиотерапија карцинома простате

Весна Станковић,[1] Марина Никитовић[2]

[1] Институт за Онкологију и радиологију Србије, Клиника за радијациону онкологију, Београд, Србија; [2] Институт за Онкологију и радиологију Србије, Клиника за радијациону онкологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Пацијенти са карциномом простате у локализованом стадијуму имају више опција третмана, укључујући активни надзор, простатектомију, брахитерапију и терапију спољашњим транскутаним зрачењем (ЕБРТ). Пацијентов избор специфичног третмана често је подстакнут (не) инвазивношћу модалитета лечења и очекиваних нежељених ефеката . ЕБРТ, се сматра једном од најмање инвазивних третмана и драстично се променила током последњих

неколико деценија, са коначним циљем побољшања резултата преживљавања уз смањење токсичности. Старија технике замењене су тродимензионалном (3Д) конформном радиотерапијом (ЦРТ), а даља технолошка достигнућа у снимању, планирању и испоруци зрачења омогућила су увођење и широко усвајање интензитет модулисане зрачне терапије (ИМРТ). ИМРТ користи 3Д снимање како би водио снопове зрачења у тумор из више различитих углова, мењајући (модулирајући) интензитет и облик зрака који одговарају облику тумора. Ова подешавања радијације дозвољавају да се прописана количина зрачења доставља сваком делу тумора док се минимизира количина нормалног зрачења која окружује здраво ткиво. За карцином простате, вишеструке рандомизоване и нерандандомизоване серије показале су побољшану контролу тумора уз употребу ескалиране дозе зрачења (1-3). Повећана конформалност ИМРТ дозвољава ескалацију дозе на простату док смањује дозу на мокраћну бешику и ректум. Резултати истраживања су показала смањену токсичност применом ИМРТ технике (4,5). Осим основних принципа ИМРТ технике, постоје бројне биолошке, анатомске и клиничке карактеристике које такође чине карцином простате згодном локализацијом за примену ИМРТ у њеном лечењу. ИМРТ се такође чини најсигурнијом техником за испоручивање хипофракционираног зрачења као и за радиотерапију карличних лимфних чворова. У овом предавању описујемо специфичности карцинома простате које ову болест чине идеалним местом за имплементацију и рутинску примену ИМРТ-а, дајемо поређење резултата ИМРТ и 3Д-ЦРТ укључујући генитоуринарну (ГУ) и гастроинтестиналну (ГИ) токсичност и исход лечења ИМРТом и дајемо будуће смернице за примену ове технологије.

Кључне речи: карцином простате, интензитет модулирана радиотерапија (ИМРТ)

Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer

Vesna Stanković,[1] Marina Nikitović[2]

(1) Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of Radiation Oncology, Belgrade, Serbia; [2] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Patients with localized prostate cancer have multiple treatment options including active surveillance, prostatectomy, brachytherapy, and external

beam radiation therapy (EBRT). A patient's preference toward a specific treatment is often driven by the invasiveness of the treatment modality and the expected side effects from that particular intervention. EBRT, considered as one of the least invasive treatments, has changed drastically over the past several decades with the ultimate goal of improving survival outcomes with decreasing toxicity. Older techniques were replaced with 3-dimensional (3D) conformal radiation therapy (CRT), and further technological advancements in radiation imaging, planning, and delivery has allowed the introduction and wide adoption of intensity-modulated radiation therapy (IMRT). IMRT uses 3D imaging to guide beams of radiation to the tumor from many different angles while changing (modulating) the intensity and shape of the beam to match the shape of the tumor. These adjustments of the radiation allow for the prescribed amount of radiation to be delivered to each part of the tumor while minimizing the amount of radiation normal surrounding healthy tissue receives. For prostate cancer, multiple randomized and nonrandomized series have shown improved tumor control with the use of dose escalated therapy (1-3). The enhanced conformality of IMRT allow for dose escalation to the prostate while reducing dose to the bladder and rectum, and trials have demonstrated reduced toxicity with IMRT (4,5). In addition to the fundamental principles of the IMRT technique, there are numerous biologic, anatomic, and clinical features which also make prostate cancer a model site for implementation of IMRT. IMRT also appears to be the safest method to deliver hypofractionated RT and pelvic lymph node radiation In this lecture we describe the specific features of prostate cancer which make this disease an ideal site for implementation and routine use of IMRT, comparisons between IMRT and 3D-CRT including genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicities, clinical outcomes of IMRT, and future directions utilizing this technology.

Key words: Prostate cancer; intensity-modulated radiation therapy (IMRT)

References:

1. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2007;8:475-87.
2. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006;24:1990-6.
3. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:1233-9.

4. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:932-8.
5. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother Oncol 2000;55:241-9

СУПОРТИВНА ОНКОЛОГИЈА: ЕНТЕРАЛНА ИСХРАНА ОНКОЛОШКИХ БОЛЕСНИКА

SUPORTIVE ONCOLOGY: ENTERAL NUTRITION OF ONCOLOGY PATIENTS

Нутриција код пацијената са туморима регије главе и врата у току радиотерапије
Наташа Јовановић-Корда 167

Nutrition for head and neck cancer patients during the radiotherapy
Natasa Jovanovic-Korda 167

Процена нутритивног статуса и нутритивна подршка током високодозне хемиотерапије
Владислава Ђурашиновић 168

Nutritional assessment and nutritional intervention during high dose chemotherapy
Vladislava Đurašinović 170

Нутритивна подршка код хируршких онколошких пацијената
Сузана Крстић, Инић Зорка, Ана Цветковић, Иван Марковић 171

Nutritive support in surgical oncology patients
Suzana Krstić, Zorka Inić, Ana Cvetković, Ivan Marković 172

Нутритивна подршка код пацијената у току лечења хемиотерапијом и код пацијената без знакова активне малигне болести ("survivors") након завршетка лечења
Јелена Димитријевић, Владислава Ђурашиновић 173

Nutritive support for patients during chemotherapy treatment and for patients without signs of active malignant disease ("survivors") after treatment
Jelena Dimitrijević, Vladislava Đurašinović 175

Значај процене ризика за развој малнутриције код оболелих од карцинома бронха
Томи Ковачевић 177

Importance of assessment of malnutrition risk in lung cancer patients
Tomi Kovačević 178

Нутриција код пацијената са туморима регије главе и врата у току радиотерапије

Наташа Јовановић-Корда

Институт за онкологију и радиологију Србије

Пацијенти код којих се спроводи радиотерапија регије главе и врата су у повећаном ризику од губитка телесне тежине . Посебно је повећан ризик код пацијената са опструктивним Т4 туморима хипофаринкса ,као и уколико се у оквиру мултимодалног лечења примењује конкомитантна хемиорадиотерапија. Пре отпочињања радиотерапије , неопходно је начинити индивидуалну процену нутритивног статуса . Код пацијената код којих се процени ризик за поремећај нутритивног статуса препоручује се нутритивна интервенција кроз индивидуално дијететско саветовање . Циљ дијететског саветовања усмерен је на адекватну енергетску и протеинску потпору, одржања телесне тежине и мишицне масе, побољшање квалитета живота ,редукцију компликација и токсичности третмана , смањење прекида у радиотерапија, спроводљивост третмана, што условљава и боље резултате лечења. Индивидуално саветовање уз допунску оралну/ентералну исхрану побољшава енергетски и протеински унос.Уколико се у току радиотерапије развија изразенији мукозитис и дисфагија градуса 3/4, препоручује се исхрана преко назогастрицне сонде (НГС) или перкутане гастростоме (ПЕГ).

Nutrition for head and neck cancer patients during the radiotherapy

Natasa Jovanovic-Korda

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Head and neck cancer patients undergoing radiotherapy is at an increased risk of weight loss. There is a particularly increased risk in patients with obstructive

T4 tumors of hypopharynx, as well as the used of concomitant chemoradiotherapy. Before starting radiotherapy, it is necessary to make an individual assessment of the nutritional status. In patients who assess the risk of nutritional disorder, a nutritional intervention is recommended through individual dietary counseling. The aim of dietary counseling is to obtain adequate energy and protein support, maintenance of body weight and muscle mass, improvement of quality of life, reduction of complications and treatment toxicity, reduction of interruptions in radiotherapy, feasibility of treatment, which also results in better results of treatment. Individual counseling with supplemental oral / enteral nutrition improves energy and protein intake. Radiation induced mucositis and dysphagia grades 3/4 develop, use of nasogastric tube (NGS) or percutaneous gastrostomy (PEG) is recommended.

Процена нутритивног статуса и нутритивна подршка током високодозне хемиотерапије

Владислава Ђурашиновић

Клиника за хематологију, Клиничког центра Србије

Нутритивни и метаболички поремећаји су чести код онколошких болесника. Процена нутритивног ризика има за циљ да укаже на рано препознавање ових поремећаја и омогући почетак лечења. Ефикасан скрининг треба да буде јасан, јефтин и високо сензитиван и специфичан. У ту сврху се могу користити „боди масс индекс" (БМИ), проценат губитка у телесној тежини и индекс конзумиране хране директно или у оквиру валидираних нитритивних упитника. У неким земљама је скрининг потхрањености обавезан а његов исход зависи од даљих доступних мера. За сада не постоји консенсус када треба да се спроведе скрининг, али је ипак препорука скриниг спровести на дијагнози болести.

Нутритивна интервенција која следи након скрининга је делимично ефективна и може да побољша клинички исход у неким малигнитетима. Код болесника са тешком анорексијом и метаболичким поремећајима може да ублажи али не и да потпуно уклони поремећаје. Болесници код којих скрининг тест указује на потхрањеност или ризик од потхрањености треба да буду праћени специфичнијим упитницима за нутритивне и метаболичке поремећаје да би се утврдило који од њих могу имати користи од адекватно дизајниране интервенције.

Процена стања потхрањености би требало да оправда, информише и води интервенцију. Дијететски унос, композиција тела, физичка активност и метаболички обрасци имају кључни утицај на фукционисање тела болесника са малигнитетом. Не постоји консенсус у вези упитника али најчешће су коришћени НРС 2002, МУСТ, МНА, Субјецтиве Глобал Ассесмент (СГА), Патиентс Генератед СГА И МНА.

Најпре би требало обратити пажњу на смањени унос хране који би требало проценити квалитативно а по могућству и квантитативно. Он може настати из разних разлога као нпр. сувоће уста, поремећаја мириса и укуса хране, мучнине, повраћања, мукозитиса, акутног и хроничног бола, нежељених ефеката лекова, инфекција, психичких поремећаја.

Актуелна физичка способност (енгл. перформанс статус) се може градирати коришћењем ВХО-ЕЦОГ скале (0=доброг стања до 4=везан за кревет) или Карновски скале (0-100%).

Системска инфламација се може проценити помоћу Ц реактивног протеина (ЦРП) и албумина. Препоручује се коришћење модификоване Гласгов прогнозне скале (мГПС) која је високо предиктивна за морбидитет и морталитет код болесника са малигнитетом.

Уколико је скринингом уочена потхрањеност започиње се нутритивна интервенција. Она подразумева квантитативни и квалитативни план исхране као и процену потреб за уводјењем комерцијалних додатака исхрани у виду енетралне или парентералне исхране. Уколико је орани унос процењен као неадекватан сугерише се пре ентерална исхрана путем сонде него парентерална исхрана сем у случају тешког мукозитиса, упорног повраћања, илеуса, тешке малабсорпције, протрахованих дијареја или симптоматског гастроинтестиналне болести графт против домаћина

Данас се многи болесници који се подвргавају аутологој и алогеној трансплантацији матичних ћелија хематопоезе (ТМЋХ) су потхрањени на пријему. Високодозна хемио- и радиотерапија су повезане са бројним нежељеним ефектима у виду мучнине, повраћања, мукозитиса, дијареја што додатно омета унос хране и погоршава потхрањеност у првих 40 дана након пријема. Стога је потребно скрининговати болеснике на пријему и евалуирати недељно нутритивни и перформанс статус. Уколико се уоче дефицити треба укључити нутритивну потпору у виду саветовања, оралних нутритивних суплемената, ентералне и/или парентералне исхране коју би требало започети што раније да би се смањио даљи губитак у тежини. Парентерална исхрана може имати неких предности . Код болесника на алогеној ТМЋХ уочена је смањена учесталост леталне акутне болести ка-

лем потив домаћина код којих је примењивана микстура са високим садржајем масних киселина дугих ланаца. Парентералну исхрану би требало да примењује експертски тим и да је прилагодјава индивидуалним потребама болесника. Уколико се потребе могу задовољити ентералном исхраном њу треба и користити.

Nutritional assessment and nutritional intervention during high dose chemotherapy

Vladislava Đurašinović

Clinic for hematology, Clinical center of Serbia

Nutritional and metabolic disorders are frequent in patients with malignancies. Aim of nutritional assessment is to recogniye early these disorders and to initiate intervention. Efective srcreening has to be simple, cheep and very specific and sensitive. As screening tool we can use „*body mass index*" (BMI), percentage of weight loss, index of taken food directly or using validated assessments. In some countries screening for malnutrition is mandatory and other precedures are dependent of its findings. For now we do not have consensus when should we screen the patients, but we advice to do it at the time of diagnosis.

Nutritional intervention after screening is partialy effective and can improve clinical outcome in some malignancies. In patients with severe anorexia and metabolic disorders it can diminish but not fully stop these disorders. Patients that are malnurished or in risk for malnutrition acording to assessment should be followed with specified questioners for nutritive and metabolic disorders to determine which one could have some benefits of adequatly designed intervention.

Nutritional assessment should initiate, inform and lead intervention. Food intake, body composition and fphysical activity and metabolic processes have crutial role on organism functioning in patients with malignancies. There is no consensus which assessment should be used, but the most frequent used assessments are NRS 2002, MUST, MNA, Subjective Global Assesment (SGA), Patients Generated SGA I MNA.

First we have to think about diminished food intake which should be assessed qualitatively and quantitatively. This disorder can be caused by for example dry mounth, differences in smell and taste of the food, nausea, vomitus, mucositis, presence of acute and chronic pain, infections and psyciatrics disorders.

Actual performance status can be graded using WHO-ECOG scale (0= good condition til 4=bedridden) or Karnovski scale (0-100%).

Systemic inflamation can be assessed using C reactive proteina (CRP) and albumins. It is proposed to use modified Glasgow prognostic scale (mGPS) which is highly predictive for morbiditiy and mortality for patiens for malignancies.

If the screening detects malnutrition intervention should be started. This means that qualitative and quantitative food plan should be done and need for use of oral nutritional supplements should be adviced in form of eneteral or parenteral nutrition. If oral intake is unadequat enteral nutrition using nasogastric tube rather than parenteral nutrition except in cases of severe mucositis, ileus, severe malabsorption, severe diarhoea or symptomatic gastrointestinal disroders or symptomatic graft versus host disease.

Today are many patients exposed to auto or allogenic transplantation of stem cells and are malnurished at the beggining of tratment. Highdose chemotherapy and radiotherapy are connected with many complications like nause, vomitus, mucositis, diarhoea what worsnes nutritional status of the patients in first 40 days of admittion. Therefor we shouls screen the patients and evaluate nutritional status every week. If the are some disurbances nutritional coucelling, adding nutritional supplements oraly, or adding enteral or parenteral food should be started as early as possible to stop loosing weight. Parenteral nutrition can have some benefits. In patients in allotranplatation of stem cells the is a reduced lethal garaft versus host disease if patient received food with high percentage of long chain fatty acids. Parental food should be indicated from experts and to be changed according individual needs. If the needs could be met with enteral food it should be used instead.

Нутритивна подршка код хируршких онколошких пацијената

Сузана Крстић, Инић Зорка, Ана Цветковић, Иван Марковић

Институт за Онкологију и радиологију Србије, Београд

Пацијенти са раком развијају сложена питања о исхрани. Нутритивна подршка је индикована код потхрањених пацијената оболелих од канцера који пролазе операцију, у зависности од индивидуалних карактеристика пацијента. Постоперативна нутритивна подршка спада у сталан третман болесника у јединицама интезивног лечења у случајевима нарушења интегритета дигестивног тракта. Док је знаке канцерске кахексије, као што је

губитак тежине, генерално лако проценити, тешко је прецизно детерминисати који ће пацијенти имати прави бенефит од преоперативне примене ентералне или парентералне нутритивне подршке пре хирушког лечења.

Неухрањеност је чест проблем код пацијената са карциномом (малнутриција, канцер кахексија, саркопенија), што доводи до продужене хоспитализације, повећање инциденце интрахоспиталних инфекција, смањене реакције на терапију, повећаног броја постоперативних компликација, оштећења квалитета живота и лошијег укупног преживљавања. Однос према овом питању се значајно разликује, а многи неухрањени пацијенти добијају неадекватну нутритивну подршку.

Одговарајућа нутритивна подршка изискује адекватну процену нутритивног статуса пацијената, која је базирана на специјалним водичима за нутритивни скриниг, прописаним од стране ЕСПЕНА.

Када се калоријски унос преоперативно одреди и када је пацијент планиран за велики хирушки захват, највероватније ће пацијент имати бенефит од преоперативне корекције нутритивног статуса. Ако је пацијент са умереним поремећејем нутритивног статуса, додатак исхрани може се искориговати постоперативно у одговарајућем временском периоду са тачно дефинисаним крајњим циљем (нутритивним статусом).

Кључне речи: нутритивна подршка, нутритивни статус, неухрањеност, водичи

Nutritive support in surgical oncology patients

Suzana Krstić, Zorka Inić, Ana Cvetković, Ivan Marković

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Cancer patients develop complex nutrition issues. Nutrition support may be indicated in malnourished cancer patients undergoing surgery, depending on individual patient characteristics. Post-operative nutritional support belongs to the constant treatment of patients in intensive care units in cases of disruption of digestive tract integrity.

While signs of cancer cachexia, such as weight loss, are generally easy to assess, it is difficult to determine precisely which patients will truly benefit from a preoperative course of enteral or parenteral nutrition prior to surgical resection of their tumor.

Malnutrition is a frequent problem in cancer patients(malnutrition, cancer cachexia, sarkopenia), which leads to prolonged hospitalization, increased incidence of intra-hospital infections, reduced response to cancer treatment,

increased postoperative complications, impaired quality of life and a worse overall prognosis. The attitude towards this issue varies considerably and many malnourished patients receive inadequate nutritional support.

Appropriate nutritional support requires an adequate assessment of the nutritional status of patients, based on special nutrition guidelines prescribed by ESPEN.

When this identification is made preoperatively and the patient is scheduled for a major surgical procedure,it is likely that the patient will benefit from preoperative nutrition. If the patient is only modestly malnourished, nutritional supplementation can be delivered postoperatively for an appropriate length of time with defined endpoint (nutrition status).

Key words: nutrition support, nutrition status, malnutrition, guidelines.

References

1. F. Bozzetti, J. Arends, K. Lundholm, A. Micklewright, G. Zurcher, M. MuscaritoliESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clinical Nutrition, 28 (August (4)) (2009), pp. 445-454
2. K.C. Fearon, A.C. Voss, D.S. Husteadfor the Cancer Cachexia Study Group, Definition of cancer cachexia: effect on weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. American Journal of Clinical Nutrition, 83 (2006), pp. 1345-1350
3. F. Bozzetti, L. MarianiDefining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 33 (4) (2009), pp. 361-367
4. K. Fearon, F. Strasser, S.D. AnkerDefinition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncology, 12 (May (5)) (2011), pp. 489-495
5. F. Bozzetti, S. Migliavacca, A. Scotti, *et al.*Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. Annals of Surgery, 196 (August (2)) (1982), pp. 170-179

Нутритивна подршка код пацијената у току лечења хемиотерапијом и код пацијената без знакова активне малигне болести (“survivors”) након завршетка лечења

Јелена Димитријевић,[1] Владислава Ђурашиновић[2]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије; [2] Клиника за хематологију, Клиничког центра Србије

Неопходна је редовна процена нутритивног уноса и степена физичке активности како би се спречио значајан губитак телесне, мишићне масе и

функције. Уколико се покаже да је нутритивни унос и/или физичка активност смањена неопходна је примена одговарајућих превентивних мера. Губитак телесне масе, посебно пре отпочињања лечења, повезан са појавом дозно-лимитирајућих нежељених ефеката, погоршања општег статуса /перформанс статуса/, нарушеног квалитета живота и скраћења очекиваног преживљавања. Слаб одговор на терапију усмерену на лечење тумора може бити последица смањења доза лекова као и прекида лечења код пацијената који значајно губе телесну масу. Смањење мишићне масе је, такође, повезано са повећаном учесталошћу нежељених ефеката лечења.

Губитак телесне масе често је нежељено дејство циљане терапије, а поједини лекови из ове групе су повезани и са значајним губитком мишићне масе.

Резултати кохортних и радномизованих пилот студија су показали да персонализовано дијететско саветовање уз примену оралних нутритивних суплемената има позитиван утицај на побољшање нутритивниг уноса, квалитета живота и стабилизовања телесне масе код пацијената са манифестном малнутрицијом и смањеним оралним уносом хране.

Код пацијената који губе на телесној маси и код којих је лечење терапијом усмереном на лечење тумора у току, а код којих се очекује да унос храну и/или ће њена апсорпција из црева неће бити адекватна у трајању дужем од 1-2 недеље саветује се уводјење артефицијалне исхране, при чему се предност даје ентералној исхрани.

Подаци који подржавају примену глутамина у лечењу нежељених ефеката изазваних применом хемиотерапије су контрадикторни. Мултинационална Асоцијација за супортивну терапију оболелих од малигних болести (МАСЦЦ) је након поновне анализе ових студија издала званичан закључак да нема довољно доказа који би подржали примену глутамина у овој индикацији.

Физичка актвност је ефикасна стратегија за побољшање аеробног капацитета, физичке спремности и свакодневног функционисања код излечених пацијената (рандомизоване клиничке студије – висок ниво доказа).

Неколико опсервационох студија је показало да физичка активност смањује вероватноћу поновне појаве/релапса и смртности код пацијената са малигним туморима дојке и дебелог црева. Нема довољно података за малигне туморе других локализација. Излеченим пацијентима се препоручује да након завршетка лечења почну са умереном до израженом физичком активношћу у трајању од најмање 30 минута (препорука је 45-

60 мин) најмање 5 дана недељно уз обавезне вежбе издржљивости и вежбе за повећање мишићне снаге.

Неколико независних ревиских радова указало је на чињеницу да гојазнсот и метаболички синдром могу бити независни фактори за поновну појаву/релапс болести и скраћено очекивано преживљавање код пацијената са малигним туморима дојке и желуца. Излечени пацијенти су у већем ризику од развоја других примарних малигних тумора и других хроничних болести (коронарне болести, шећерне болести и остеопорозе) у односу на општу популацију те је превенција ових болести уз примену водича од изузетног значаја.

Препоручује се да излечени пацијенти одржавају телесну масу у опсезима рефрентих вредности комбинацијом уравнотеженог начина исхране и физичке активности. Препоручује се исхрана богата у воћу, поврћу и зрневљу, а сиромашна у засићеним мастима, црвеном месу и алкохолним пићима. Још увек није јасно да ли исхрана базирана на поврћу смањује учесталот поновне појаве/релапса болести. Постоје одредјене сумње да унос одредјених врста намирница, попут црвеног меса, утиче на инциденцу појаве одредјених малигних болести. Исхрана базирана на воћу и поврћу се препоручује излеченим пацијентима, јер је доказано да смањује ризик под појаве смртности од кардиоваскуларних болести и укупне смртности у овој популацији.

Nutritive support for patients during chemotherapy treatment and for patients without signs of active malignant disease (“survivors”) after treatment

Jelena Dimitrijević,[1] Vladislava Đurašinović[2]

[1] Institute for radiology and oncology, Belgrade, Serbia; [2] Clinic for hematology, Clinical cebter of Serbia, Belgrade

Regular nutritional assessment and physical activity is needed to stop significant weight loss, musce mass and function. If the findings confirm reduced nutritional intake and/or physical activity action is needed. Weight loss, especially before treatment is connected with dose/limited treatment, worsening of performace status, reduced quality of life and shortend expected survival. Unfavorable terapy outcome can be caused with reduced treatment intensi-

ty and treatment interruptions because of weight loss. Reduced muscle mass is also connected with more frequent severe effects.

Weight loss is usually unfavourable effect of targeted therapy, and some ofthese drugs are connected with severe weight loss.

Results of cohorts and randomized pilot trials have shown that personalized nutritional councelling with oral nutritional supplements has positive effect on nutritional intake, quality of life and weight stabilization in patients with manifested malnutrition and reduced oral food intake.

In patients that lose weight and receive chemotherapy, that is expected to reduce oral intake and/or its absorption would not be adequate during 1-2 weeks it is adviced to introduce artefitial food, favouring enteral feeding.

Data that support use of glutamine in treatment of side effects caused by chemotherapy are contradictory. Multinational association for supportive therapy in patients with malignant diseases (MASCC) is after repeted analyses concluded that there is not enough evidence to support use of glutamine in this indication.

Physical activity is effective for better aerobic capacity, physical functioning and every day functioning in group of cured patients (randomized trials/ high level of proff).

Only few observational studies showed that physical activity reduces probability for new relaps and mortality in patients with malignancies of breast and colon. There is not enough data for malignant diseases of other localization.

After treatment it is proposed to begin with moderate physical activity in at least 30 minutes (better 45/60 minutes) at least 5 days a week with indurance excercises, excercises for bigger musle mass.

A few reviews pointed that obesity and metabolic syndrome can be factors for new relaps of disease and shortend expected survival in patients with breast and stmach malignancies. Cured patients are in higher risk of development of primary tumors and other chronic diseases (coronary disease, diabetes and osteoporosis) than general population, so prevention of these disorders is very important.

It is adviced that cure patients maintain weight in reference values by combining adequate food intake and physical activity. Enough fruit, vegetables and cereals, with less fatt, red meat and alcocholic drink. It is still unclear wheather food containing vegetables can stop the relaps. Food with enough fruit and vegetables should be adviced to cured patients and it is shown that reduces risk of cardiovascular diseases and overall population mortality.

Значај процене ризика за развој малнутриције код оболелих од карцинома бронха

Томи Ковачевић

Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Медицински Факултет, Универзитет у Новом Саду

Малнутриција и кахексија су честа појава код пацијената оболелих од карцинома бронха, те је стога процена ризика за развој малнутриције у овој популацији од изузетног значаја. Утицај потенцијалних нежељених ефеката специфичног лечења карцинома заједно са ненамерним губитком тежине, болом, променом апетита и отежаним дисањем доприноси смањењу нутритивног статуса пацијената са раком плућа. Проспективна опсервациона студија спроведена у Институту за плућне болести Војводине, у којој је као метода процене ризика за развој малнутриције кориштен међународни упитник за скрининг неухрањености, показала је да је од укупног броја укључених пацијената њих 20,7% било у високом ризику, 12,8% у средњем, а 66,5% у малом ризику од развоја малнутриције. Већина пацијената имала је индекс телесне масе (БМИ) >20 (87,8%), а БМИ <18 је забележен код 7,4% пацијената. Непланирани губитак тежине у последњих 3-6 месеци за више од 10% био је присутан код 16,5% пацијената. Велики ризик од неухрањености био је чешћи у стадијумима болести III и IV него у стадијумима болести I и II. Такође је запажено да је за пацијенте који су у ЕКОГ перформанс статусу (ПС) 0, вероватноћа за постојање високог ризика од развоја малнутриције десет пута мања у односу на пацијенте са слабијим ЕКОГ ПС. Узимајући у обзир да је више од 1/5 оболелих од карцинома бронха у високом ризику за развој малнутриције, потенцијално и кахексије, препоручљиво би било да се рутински процењује нутритивни статус ових болесника без обзира на стадијуме болести и тачку на временској трајекторији болести у којој се ови болесници налазе. Последице неухрањености код пацијената са карциномом између осталог укључују и оштећење имуног система, лошији перформанс статус, мишићну дисфункцију и појаву других коморбидитета као што су депресија и умор. За процену ризика од развоја малнутриције у циљу правовременог и свеобухватног приступа лечењу онколошких болесника доступна је јефтина, лако доступна, практична метода, која не одузима пуно времена у иначе оптерећеној онколошкој клиничкој пракси, у виду кратког упитника – Интернационални упитник за скрининг нутритивног статуса (енг. *Interna-*

tional questionnaire for screening of nutritional status). Укључивање рутинског скрининга у клиничку праксу у великој мери би омогућило идентификовање великог броја пацијената који су у ризику од развоја малнутриције и даље одржавање доброг општег стања пацијента, као и продужило могућност даљег специфичног лечења и конфоран и квалитетан живот тешко оболелих.

Importance of assessment of malnutrition risk in lung cancer patients

Tomi Kovačević

Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

Malnutrition and cachexia are commonly seen in cancer patients therefore the risk assessment for of malnutrition in this population is of great importance. Impact of treatment together with unintentional weight loss, pain, changes in appetite and breathlessness, along with the potential side effects of cancer treatment, all add to the decline in the nutritional status of patients with lung cancer. A prospective observational study conducted at the Institute of Pulmonary Diseases, in which the International questionnaire for nutrition screening was used as screening tool showed that of the total number of patients involved 20.7% were in high risk, 12.8% in medium and 66.5% with low risk of malnutrition. Majority of patients had Body Mass Index (BMI) >20 (87.8%) and BMI<18 were observed in 7.4% of patients. Unplanned weight loss in past 3-6 months for more than 10% was present in 16.5% of patients. The high risk of malnutrition was more common in stage III and IV of lung cancer than in stage I and II. It has also been observed that for patients with ECOG PS 0, the high malnutrition risk is ten times lower than in patients with lower ECOG PS. Taking into account that more than of 1/5 of lung cancer patients is in high malnutrition risk (and potentially cachexia), it would be advisable to routinely evaluate nutritional status of lung cancer patients regardless of stages and duration of disease. The consequences of malnutrition in cancer patients include the impairment of immune function, performance status, muscle function and associated debilitating morbidities such as depression and fatigue. In order to assess the malnutrition risk and decrease the possibility of development of cachexia as part of comprehensive oncological ap-

proach, a low-cost, easily accessible, practical, and time-consuming method is available in form of a short screening tool - International questionnaire for screening of nutritional status. Introduction of routine screening for malnutrition into lung cancer clinics is therefore likely to identify a large number of patients at the time of diagnosis who should be considered for nutrition support, would facilitate the maintenance of a patient's good performance status and could extend the possibility of further specific anti-tumor treatment, improve quality of life and ease the care of severely ill.

Рефенце/References:

Kovacevic T, Zaric B, Bokan D, Stanic J. Importance of Assessment of Malnutrition Risk in Lung Cancer Patients. J Thorac Oncol 2017; 12(1):1418-1419

Elia M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' (MUST) for adults. MAG, a standing committee of BAPEN, 2003

Chauhan A, Siddall V, Wilcock A, Mallawathantri S, Baldwin D, Johnston I. NICE guidance for screening for malnutrition: implications for lung cancer services.Thorax. 2007; 62(9): doi: 10.1136/thx.2006.075051

The British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. *A practical guide for lung cancer nutritional care*. November 2014.

МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ I
METASTATIC DISEASE I

Улога Гама ножа у третману метастаске болести мозга
Биљана Шеха 183
The role of gamma knife in the treatment of metastatic brain disease
Biljana Šeha 184
Новине у лечењу метастаза неситноћелијског карцинома плућа у ЦНС-у
Јелена Спасић 184
What is new in the treatment of patients with non-small cell lung cancer and CNS metastases?
Jelena Spasić 186
Системско лечење ЦНС метастаза карцинома дојке
Ана Цветановић 188
Systemic therapy of breast cancer brain metastases
Ana Cvetanovic 189

Улога Гама ножа у третману метастаске болести мозга

Биљана Шеха

Клиника за неурохирургију КЦС, Центар за неуроонкологију, Одељење Гама нож, Београд

Церебралне метастазе често узрокују водеће симптоме код канцера, па је њихова локална контрола нарочито важна. Радиохургија Гама ножем у једној фракцији под локалном анестезијом је најмање инвазивна активна и ефикасна терапија тумора и метстаза мозга и може се извести без прекида системског третмана или евентуалне планиране операције примарног карцинома. Показало се да је активно и ефикасно лечење метастаза у мозгу важно за преживљавање и квалитет живота.

Принцип Гама ножа заснива се на механичком фокусирању 201 извора зрачења, што доводи до изузетно прецизног озрачивања жељеног волумена. Додавањем неколико фокуса (изоцентре), виртуелно се може прилагодити било којој геометријској структури, чиме се омогућава ексклузивно зрачење циља – метастазе у паренхиму мозга. Гама нож обезбеђује стрме дозе од зрачења- велики пад дозе у здравом ткиву уз максималну жељену дозу на метастазу. Овај специфичан градијент у 3Д гарантује да је околно ткиво изложено само ограниченом зрачењу и стога је „заштићено" од нежељених ефеката зрачења. 3Д прецизност фокуса зрачења и градијент дозе немају друге технологије зрачења. Ове физичке карактеристике радиохургије омогућавају лечење у једној фракцији. У поређењу са радиохургијом, студија конвенционалног фракционисања – зрачна терапија целог мозга није показала супериорне резултате у погледу локалне контроле, квалитета живота или преживљавања.

Кључне речи: метастазе мозга, Гама нож, радиохирургија, квалитет живота

The role of gamma knife in the treatment of metastatic brain disease

Biljana Šeha
Clinic for neurosurgery – Clinical Center of Serbia, Neurooncology Center, Gamma Knife Department, Belgrade

Leading cancer symptoms are often caused by cerebral metastases, that is why local control is indispensable. Radiosurgery Gamma knife in one fraction of the treatment, under local anesthesia, is the least invasive active and effective treatment of brain metastases. It can be executed without interruption of systemic treatment or eventually planned primary cancer surgery. It has been shown that the active and effective treatment of metastases in the brain is important for survival and quality of life.

The principle of the Gamma knife is based on the mechanical focusing of the 201 radiation sources, which leads to extremely precise irradiation of the desired volum1e. By adding several focuses (isocenters), virtually it can be adapted to any geometric structure, which allows the exclusive radiation of the metastasis goal in the parenchyma of the brain. The gamma knife provides steady radiation doses - a large drop in the dose in healthy tissue with the maximum desired metastatic dose. This specific gradient in 3D guarantees that surrounding tissue is exposed to only limited radiation and is therefore „protected" from unwanted radiation effects. The other radiation technologies do not have 3D precision of radiation focus and dose gradient. These physical characteristics of the radiosurgery allow treatment in one fraction. Gamma knife therapy can be repeated in case of progression. Whole Brain Therapy, compared with radiosurgery, did not show superior results in terms of local control, quality of life or survival.

Key words: brain metastases, gamma knife, radiosurgery, quality of life

Новине у лечењу метастаза неситноћелијског карцинома плућа у ЦНС-у

Јелена Спасић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Метастазе *NSCLC* у централном нервном систему (ЦНС) присутне су код око 10-25% пацијената већ при презентацији болести и често представљају

први симптом болести, а у каснијем току болести јављају се код 40-50% оболелих. Код пацијената са генским алтерацијама (ЕГФР мутације и АЛК реаранжмани), појава ЦНС метастаза се креће од 20% до 70% пацијената. Медијана преживљавања ових пацијената је била између 2 и 12 месеци у зависности од примењеног лечења. Ови подаци јасно говоре о важности правовременог и адекватног лечења ових болесника. Прогноза и терапијски приступ зависе од стања пацијента, времена протеклог од дијагнозе примарног тумора до појаве ЦНС метастаза, укупне активности болести, типа примарног тумора, као и места и волумена есктракранијалне болести.

Једини терапијски приступи су до скоро били зрачење целог мозга или симптоматска терапија. Последњих година, са развојем нових системских опција, нарочито циљане терапије и имунотерапије, као и савремених радиотерапијских техника, дошло је до значајних промена у терапијском приступу као и прогнози ових пацијената.

Тирозин-киназни инхибитори рецептора за епидермални фактор раста (ЕГФР ТКИ) су терапија избора за пацијенте са мутацијом ЕГФР гена. То су мали молекули, чији пролазак кроз крвно-мождану баријеру (КМБ) је различит, али преклинички и клинички подаци указују да њихова пенетрабилност кроз КМБ може бити довољна за интракранијалну активност. Осимертиниб, ТКИ треће генерације, је у студијама фазе 3, *AURA3* и *FLAURA*, показао значајну интракранијалну активност, са стопом ЦНС одговора и преко 80%, и средњим временом до прогресије болести (мПФС) до 15 месеци.

Код пацијената са АЛК реаранжманом, примена АЛК ТКИ је терапија избора. Лекови прве генерације имају умерену ЦНС активност, али довољну да такође могу бити први терапијски приступ код ових пацијената. Алектиниб, АЛК ТКИ треће генерације, је у рандомизованој студији фазе 3 *ALEX*, показао супериорну активност у ЦНСу у односу на кризотиниб, са мПФС која није достигнута према 7.4 месеци, стопом ЦНС одговора 87,5% и значајним смањењем ризика за ЦНС прогресију.

Примена имунотерапије код пацијената са ЦНС метастазама је још увек предмет многих студија. Подаци из проспективних студија о ефикасности и безбедности су малобројни, јер су овакви пацијенти често искључивани из пивоталних студија. У студији *CheckMate189*, у подгрупи пацијената са ЦНС метастазама примена пембролизумаба уз хемиотерапију је значајно продужила ОС у односу на саму хемиотерапију. Примена и других инхибитора контролне тачке (ЦПИ) је показала бар једнаку активност у односу на хемиотерапију, без повећања неуротоксичности.

Обзиром на овакву ефикасност нових лекова, поставља се питање најбоље секвенце терапијских модалитета у лечењу ових пацијената. Према ESMO препорукама, постоје разлике у терапијском приступу пацијентима са и без генских алтерација. Код пацијената са генским алтерацијама, чак и у случају симптоматских метастаза у мозгу, може се одложити локална терапија и лечење започети циљаним леком новије генерације, уз редовно праћење стања у ЦНСу. И даље је отворено питање истовремене примене циљане терапије и зрачне терапије ЦНСа. Ако нема генских алтерација у тумору, код пацијената са асимтпоматским метастазама и малим волуменом ЦНС болести, може се размотрити почетак лечења системском терапијом, уз одлагање зрачне терапије мозга до појаве симптома. Код већине пацијената међутим, иницијално се спроводи локални третман.

За сада, имунотерапија се сматра једном од могућих терапијских опција код пацијената са ЦНС метастазама, са задовољавајућом активношћу и без повећања неуротоксичности, али су потребне проспективне студије које би показале њено право место у терапијском приступу овим пацијентима.

Кључне речи: неситноћелијски карцином плућа, ЦНС метастазе, терапијс

What is new in the treatment of patients with non-small cell lung cancer and CNS metastases?

Jelena Spasić

Institute for oncology and radiology of Serbia

CNS metastases occur in 10-25% of patients with NSCLC at diagnosis, and in 40-50% at a later stage. Their incidence is even higher in NSCLC patients with genetic alterations (EGFR mutations and ALK rearrangement), between 20 and 70%. Median overall survival (mOS) of these patients used to be 2 to 12 months, dependent on treatment. These data show the importance of finding an appropriate treatment for these patients, which will have good efficacy and tolerable toxicity. The prognosis and therapeutic approach depend on the patient's performance status, time between initial diagnosis and CNS disease, overall disease activity, type of primary tumor, as well as the site and volume of extracranial disease.

Whole brain irradiation (WBRT) and palliative care used to be the only treatment options for these patients. In the past few years, with the development of new systemic options, especially targeted and immune therapy, as

well as modern radiotherapy techniques, the therapeutic approach and prognosis of these patients have changed dramatically. Tirosine-kinase inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR TKIs) are the treatment of choice for patients with activating mutations of the EGFR gene. They are small molecules, whose penetrability across the blood-brain barrier (BBB) differs, but preclinical and clinical data have shown sufficient CNS activity. Osimertinib, third-generation EGFR TKI, has shown an impressive intracranial activity in two phase III studies (AURA3 and FLAURA), with CNS response rate of over 80% and median progression-free survival (mPFS) of up to 15 months.

ALK TKIs are the treatment of choice for patients with ALK rearranged tumors. First-generation ALK TKIs have moderate CNS activity, but sufficient for them to be a valid first-line option for these patients. Alectinib, a third-generation ALK TKI, has shown a superior CNS activity compared to crizotinib in the phase III randomized ALEX study, with CNS response rate of 87%, significant reduction of risk for CNS progression, while mPFS was not reached.

Treatment of these patients with check-point inhibitors (CPIs) is still under consideration. Prospective data regarding efficacy and safety of CPIs are scarce, since patients with CNS metastases were often excluded from pivotal studies. In the CheckMate 189 study, which included 109 patients with CNS metastases, the addition of pembrolizumab to chemotherapy significantly prolonged overall survival of CNS patients. Other CPIs have also shown significant intracranial activity, without significant increase of neurotoxicity.

Considering this activity of new drugs, the optimal sequence of treatment of these patients has changed, but is still not clear in all cases. According to ESMO treatment guidelines, there are differences in the approach to treatment with regard to the genetic profile. In tumors with targetable mutations, even in the case of symptomatic CNS metastases, initial systemic treatment with new generation drugs should be considered, and local treatment options delayed, with vigilant surveillance of CNS disease. The question of concurrent use of target agents and local treatments is still under consideration. In tumors without oncogene addiction, there is a small percentage of patients with asymptomatic and small volume CNS metastases where delaying local therapy may be an option, with initial systemic therapy. However, most patient will require upfront local treatment.

At this time, immune therapy is considered a valid treatment option for patients with CNS metastases, but it's place in the treatment continuum is still under investigation.

Key words: non-small cell lung cancer, CNS metastases, therapeutic approach

Reference:

1. Preusser M, et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of nonsmall cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. ESMO Open 2018;3:e000262. doi:10.1136/esmoopen-2017-000262
2. Novello S et al Metastatic non small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v1-v27
3. Soffieti et al. EANO guidelines on brain metastases. Neuro-Oncology 19(2), 162–174, 2017
4. El Rassi E et al Non-small cell lung cancer brain metastases and the immune system: From brain metastases development to treatment. Cancer Treatment Reviews 68 (2018) 69–79

Системско лечење ЦНС метастаза карцинома дојке

Ана Цветановић

Клиника за онкологију, Клинички центар Ниш; Медицински факултет, Универзитет у Нишу

Инциденца ЦНС метастаза карцинома дојке у стадијуму I и II раног карцинома дојке је мања од 2% након петогодишњег праћења и мања од 5% након 10 година.Ипак 5-15% болесница са метастатским карциномом дојке добије метастазе на мозгу током болести, а ако узмемо у обзир побољшане дијагностичке методе, ефикасније терапијске опције као и продужено преживљавање тај проценат се креће и до 30%.Разик од настанка ЦНС метастаза зависи од подтипа карцинома дојке и значајно је виши код HER2 позитивног и троструко негативног (ТНБЦ) карцинома дојке.Инциденца код HER2 позитивног креће се 30%-50% и упркос што је јако висока АСКО водич не препоручује рутински скрининг на ЦНС метастазе у случају негативне симптоматологије.

Стандардна иницијална терапија зависи од величине, броја и локализације метастаза и подразумева хируршку ресекцију, стереотактичку радиохирургију или радиотерапију целог мозга.

Ако говоримо о HER2 позитивном карциному дојке, са новим терапијским опцијама ЦНС метастазе не значе увек јако лошу прогнозу, за разлику од луминалног и ТНБЦ.Дуго се сматрало да само мали молекули пролазе хематоенцефалну баријеру (ХЕБ) а не и моноклонска антитела. Међутим ХЕБ може бити нарушена структурно и функционално и то туморским ћелијама које расту у ЦНС, хипоксичним оштећењем ендотела унутар ХЕБ као и радиотерапијом.Тако је у неколико клиничких студија показано да Трастузумаб продужава преживљавање код болесница са ЦНС метастазама и HER2 позитивним карциномом дојке.Клеопатра студија нам је показала да

и дуална блокада, комбинација Пертузумаба са Трастузумабом доводи до дужег времена до прогресије у односу на трастузумаб и плацебо (15.0 месеци вс. 11.9 месеци).Укупно преживљавање је било значајно дуже у групи са пертузумабом у односу на плацебо (34.4 месеци вс. 26.3 месеци). Секвенца антиХЕР2 терапија зависи од већ примењене терапије и перформанс статуса болеснице.

АСКО водич нам јасно указује да за пацијенте који су на антиХЕР2 терапији и ЦНС метастазе буду третиране хируршки или радиотерапијом, а у одсуству екстракранијалне прогресије, не треба мењати антиХЕР2 терапију.

Како рана детекција ЦНС метастаза омогућава ефикаснију терапију и бољу прогнозу, можда будуће рандомизоване клиничке студије ипак треба да испитају значај скрининга ЦНС метастаза код агресивнијих подтипова карцинома дојке и то не само у време постављања дијагнозе метастатске болести већ у одређеним временским интервалима након лечења раног карцинома дојке.

Кључне речи: ЦНС метастазе, ХЕР2 позитивни карцином дојке

Systemic therapy of breast cancer brain metastases

Ana Cvetanovic

Clinic of oncology, Clinical Centre Nis; Medical faculty, University of Nis, Serbia

The incidence of brain metastasis (BM) in stage I/II early breast cancer (EBC) is less than 2% at 5 years following breast surgery and less than 5% at 10 years. However, 5–15% of patients with metastatic breast cancer (MBC) are known to develop BM during their clinical course, and due to recent improvements in diagnostic imaging and increased life expectancy due to developments in systemic treatment, the incidence of BM in MBC patients is considered to have increased to 30%. The risk of BM differs depending on the subtype of breast cancer, with an increased tendency for complications in those with human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) overexpression or triple negative (TN). The incidence of BM in HER2-overexpressed subtype has been reported to be 30–50%. However, while the frequency of BM in MBC is relatively high, the ASCO guidelines do not recommend routine screening for HER positive MBC patients. Instead, physicians are urged to be alert for suspicious clinical symptoms. The standard initial therapeutic approach depends upon the size, location, and number of metastatic lesions and includes con-

sideration of surgical resection, whole-brain radiotherapy, and stereotactic radiosurgery.However, when limited to HER positive MBC patients, brain metastasis is not always a terminal event; the systemic status can be improved in these patients, in contrast to luminal or triple-negative MBC developing brain metastasis. Very long it was considered that only small molecules goes through blood brain barrier and monoclonal antibody not. However blood brain barrier can be disturbed structurally and functionally by tumor cells which grow in CNS, hypoxic endothelial damage inside blood brain barrier or radiotherapy. Clinical studies showed that Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases and HER2 positive breast cancer. Cleopatra study showed that dual blockade with Pertuzumab and Trastuzumab prolongs time to progression in the CNS compared with placebo (15.0 months vs. 11.9 months).Median OS in patients with CNS progression was numerically higher with pertuzumab treatment compared with placebo (34.4 months vs. 26.3 months).Sequence of antiHER2 therapy depends of therapy already used and performance status of patients. ASCO guideline state that in patients who receive standard surgical or radiotherapy and are receiving standard antiHER2 based therapy and whose systemic disease are not progressive at time of brain metastasis diagnosis clinicians should not switch the systemic therapy.

Since early detection of BM leads to an increase in the proportion of patients eligible for effective treatment, screening brain MRI in aggressive subtype of breast cancer, not only at the time of MBC diagnosis but also at certain time intervals, may contribute to the patients with HER positive MBC, and further verification of the prospective brain screening through an RCT is warranted.

Key words: CNS metastases, HER2 positive breast cancer

1. Arvold ND, Oh KS, Niemieko A et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. Breast Cancer Res Treat 2012;136:153–160.
2. Leyland-Jones B.Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases.J Clin Oncol 2009;27:5278–5286.
3. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S et al.Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer and brain metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018;36:2804-2807.
4. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S,et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2018;36:2736-2740.
5. Niwinska A, Tacikowska M, Murawska M. The effect of early detection of occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients on survival and cause of death. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1134–1139.

МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ II
METASTATIC DISEASE II

Радионуклидна терапија у метастатској болести карцинома штитасте жлезде
Љиљана Мијатовић Теодоровић 193

Radionuclide therapy of metastatic thyroid carcinoma
Ljiljana Mijatović Teodorović 195

Хируршка ресекција јетре као онколошки модалитет лечења
Милан Жегарац, Срђан Николић, Игор Ђуришић, Милан Коцић 196

Изолована перфузија екстремитета (HILP) у лечењу мекоткивних саркома екстремитета
Срђан Николић, Милан Жегарац, Игор Ђуришић, Милан Коцић, Ана Цветковић, Сузана Крстић, Емилија Филиповић, Владимир Јокић, Лука Пејновић 200

Лечење перитонеалних метастаза колоректалног карцинома загрејаном интраперитонеалном хемиотерапијом (HIPEC)
Николић Срђан, Џодић Радан, Жегарац Милан, Ђуришић Игор, Гавриловић Душица, Војиновић Вера, Коцић Милан, Сантрач Нада, Радловић Петар, Радосављевић Даворин, Пупић Гордана, Мартиновић Александар 201

Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)
Nikolic S, Dzodic R, Zegarac M, Djurisic I, Gavrilovic D, Vojinovic V, Kocic M, Santrac N, Radlovic P, Radosavljevic D, Pupic G, Martinovic A..... 202

Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) in ovarian carcinoma – review of literature and a case report
D. Stojiljkovic, S. Nikolic, A. Cvetkovic, V. Jokic, I. Spurnic, S. Jokic, M. Goran, M. Kocic, N. Miletic, J. Filipovic, T. Stojiljkovic, B. Lukac 203

Радионуклидна терапија у метастатској болести карцинома штитасте жлезде

Љиљана Мијатовић Теодоровић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

Малигни тумори штитасте жлезде су ретки тумори и представљају 1-2% свих малигних тумора. Међутим, то су најчешћи тумори ендокриног система (око 95%) и укључују диферентоване туморе порекла фоликуларних ћелија, папиларне (70-75%), фоликуларне (15-20), карцином Хиртлових ћелија (2%) и инсуларне карциноме, у зони од диферентованих ка недиферентованим. Анапластични карциноми чине 5% свих тиреоидних малигних тумора. Медуларни карциноми (5-10%) потичу од парафоликуларних Ц ћелија.

Диферентовани карциноми штитасте жлезде су индолентног карактера и, углавном, локализованог раста. Код млађих пацијената, код којих се дијагноза постави у раном стадијуму, прогноза је добра, чак и кад је болест раширена ван региона врата. Папиларни карцином се у 90% случајева открива у нодусима штитасте жлезде, а само у 5% је прва манифестација болести присуство у лимфном чвору врата. У моменту постављања дијагнозе 1-3% пацијената има удаљене метастазе у плућима и/или костима, ретко у мозгу или јетри. Кад су у питању метастазе ДТЦ, подаци у литератури варирају од 10-30%.

После тоталне или скоро тоталне тиреоидектомије, терапијске опције за метастатску болест су терапија радиоактивним јодом и/или ТСХ супресија левотироксином, као и зрачна терапија. Бројне студије показују да је код пацијената којима је урађена тотална тиреоидектомија, праћена ТСХ супресијом и радиојодном терапијом, вероватноћа да се јави рекурентна болест ,значајно смањена. Праћење нивоа тиреоглобулина у серуму код

пацијената после радиојодне терапије је потребно на свака три месеца. Супституциона терапија левотироксином има за циљ, код ових пацијената да одржава ниво ТСХ испод 0.5 IU/l, јер би више вредности могле стимулисати ћелије карцинома да расту.

Чак и уз адекватну припрему, која подразумева стимулисање вредности ТСХ преко 30 IU/l, што се постиже или укидањем терапије левотироксином у трајању од 4 недеље или употребом хуманог рекомбинантног ТСХ, дијету са ниским садржајем јода 10 дана пре апликације терапијске дозе радиојода, само две трећине пацијената са удаљеним метастазама има адекватано преузимање радиојода. Терапијска доза од 5.5-7.4 GBq се апликује у зависности од нивоа тиреоглобулина и величине удаљених метастаза у костима и/или плућима. Горња граница кумулативне дозе није одређена, али се мора водити рачуна о нежељеним дејствима високих доза радиојода.

Очекивани одговор на радиојодну терапију се огледа у смањењу вредности серумског тиреоглобулина и запремине туморских метастаза на сцинтиграму целог тела, који се ради 5 дана по апликацији терапијске дозе радиојода. Комплетан одговор на терапију се брже постиже код млађих пацијената, са мањим волуменом метастаза у плућима или костима.

Код пацијената код којих се не постиже потпун терапијски одговор, било да нема преузимања радиојода или и кад постоји преузимање нема терапијског одговора, важно је одредити тренутак у коме је даља терапија радиојода без ефекта. На тај начин се избегавају евентуална нежељена дејства и на време се уводи потенцијална системска терапија инхибиторима тирозин киназе.

Литература:

1. Berdelou A., Lamartina L., Klain M., Leboulleux S. and Schlumberger M.: Treatment of refractory thyroid cancer. Endocrine-Related Cancer (2018) 25, R209–R223
2. C. Durante N. Haddy E. Baudin S. Leboulleux D. Hartl J. P. Travagli B. CaillouM. Ricard J. D. Lumbroso F. De Vathaire: Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine August TherapyThe Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91, 8, (2006), 2892–2899
3. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, et al. 2001 Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86 1568–1573.
4. Pattison D.A., Solomon B. and Hicks R.: A new teranostic paradigm for advanced thyroid cancer. JNM 2016, October 26, 1493-1494
5. Fagin JA & Wells SA Jr: Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. New England Journal of Medicine. (2016) 375 1054–1067.

Radionuclide therapy of metastatic thyroid carcinoma

Ljiljana Mijatović Teodorović

National Cancer Research Center, Belgrade, Serbia; The University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

Thyroid gland carcinomas are uncommon tumors and represent 1-2% of all malignant tumors. However, these are the most common tumors of the endocrine system (about 95%) and include tumors derived from follicular cells, papillary (70-75%), follicular (15-20), Hurtle cell carcinomas (2%), and insular carcinomas from follicular cells but from differentiated to undifferentiated. Anaplastic carcinomas constitute 5% of all thyroid malignant tumors. Medullary carcinomas (5-10%) are derived from parafollicular C cells.

Differentiated thyroid carcinomas are of an indolent character and, mainly, localized spread. In younger patients, who are diagnosed early, the prognosis is good, even when the disease has spread out of the region of the neck. Papillary carcinoma is detected in 90% of cases in thyroid gland nodules, and only in 5% of the first manifestations of the disease is in the lymph node of the neck. At the moment of diagnosis, 1-3% of the patients have distant metastases in the lungs and/or bones, rarely in the brain or liver. When it comes to DTC metastases, the data in the literature vary from 10-30%.

After total or near-total thyroidectomy, therapeutic options for metastatic disease include radioactive iodine therapy with and/or TSH suppression with levothyroxine as well as radiation therapy. Numerous studies have shown that in patients with total thyroidectomy, followed by TSH suppression and radionuclide therapy, the probability of recurrent disease is significantly reduced. Monitoring of thyroid serum levels in patients after radiotherapy is required every three months.

Levothyroxine substitution therapy's objective in these patients is to maintain serum TSH below 0.5IU/L, in order not to stimulate thyroid cancer growth.

Even with adequate preparation, which includes stimulation of TSH levels above 30 IU / l, which is achieved either by levothyroxine withdrawal for 4 weeks or by the use of human recombinant TSH, as well as low-iodine diet for 10 days prior to administering a therapeutic dose of the radioiodine, only two thirds of patients with distant metastases have adequate iodine uptake. A therapeutic dose of 5.5-7.4 GBq is administered depending on the level of thyroglobulin and the size of distant metastases in the bones and/or lungs. The upper limit of the cumulative dose is not determined, but consideration must be given to the adverse effects of high doses.

The expected response to radioiodine therapy is reflected in the reduction of serum thyroglobulin and the volume of tumor metastases on the whole body scintigram, which is performed 5 days after the application of the therapeutic dose of the radioiodine. A complete response to therapy is quickly achieved in younger patients with smaller metastasis in lungs or bones.

In patients who do not have a complete therapeutic response, whether because there is no radioiodine uptake or even when there is, it is important to recognize the point in which the further therapy of radioiodine is without effect. In this way, possible adverse events are avoided and systemic therapy with tyrosine kinase inhibitors is introduced without any delay.

Хируршка ресекција јетре као онколошки модалитет лечења

Милан Жегарац, Срђан Николић, Игор Ђуришић, Милан Коцић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Метастатски тумори у јетри су најчешћи. Однос примарних према метастатским је 1/20.Јетра је орган најчешћег метастазирања.

Примарни тумори јетре. У јетри 95% примарних тумора су малигни, док је само 5% бенигнигних. Примарни тумори јетре чине 2-3% свих карцинома.

Хепатоцелуларни карцином чини 90% примамарних тумора јетре.У 75% случајева повезан је са цирозом јетре, док ХБВ инфекција повећава ризик за 33-200 пута . Холангиоцелуларни карцином чини 5-10% примарних тумора јетре, у тренутку дијагнзе обично је проширен и нересектабилан. Хепатобластом је најчешћи примарни малигни тумор јетре код деце , редак је код одраслих.

Хирушка ресекција је модалитет избора кад код је могуће код примарних тумора јетре. Ограничења за ресекцију су: немогућност РО ресекције, цироза као ипроширеност болести изван јетре .

Бенигни примарни тумори у јетри су ретки. Аденом јетре може изазвати перитионеално крварење у трудноћи. Фокална нодуларна хиперплазија мозе бити повезана за применом оралних контрацептива.

Метастазе колоректалног карцинома. Метастазе колоректалног карцинома прво се јаве у јетри. Пола пацијената са колоректалним карциномом добије метастазе у јетри, док 25-30% пацијената у тренутку дијагнозе колоректалног кацинома има метастазе у јетри.

Хируршка стратегија приликом ресекције мора да задовољи два контрадикторна циља:

1. Да омогући довољно безбедне ресекционе ивице
2. Да сачува што више здравог јетриног паренхима за нормалну функцију и евентуалне нове ресекције

Петогодишње преживљавање је од 21% - 48% након ресекције колоректалних метастаза у јетри, а када је лечење само хемиотерапијом преживљавање просечно износи 24 месеца. (1, 2, 3)

Критеријуми за одабир пацијената погодних за ресекцију

Clinical Risk Score (CRS)[1]

Позитивни лимфни нодуси

Појава метастаза у јетри унутар 12 месеци од операције примарног Ту.

CEA>200нг/дл

Број депозита >1

Величина >5цм

Позитивне ресекционе ивице

Екстрахепатична болест

- Група ниског ризика са збиром 0 – 2
- Просечно преживљавање 56 м.
- 5 гд. преживљање 47%
- Група високог ризика са збиром 3 – 4
- Медиана преживљавања 32 м.
- 5 гд. преживљавање 24% пацијената
- Кандидати за агресивни адјувантни ХТ приступ после ресекције

Контраиндикације за ресекцију јетре :

Ресекција је контраиндикована када је остатак јетриног паренхима мањи од 30%

Ресекција је контраиндикована када се не могу одстранити све промене

Ресекција је контраиндикована када су позитивни целијачни лимфни чворови

Ресекција је контраиндикована када постоји нересектабилна болест изван јетре

European Colorectal Metastases Treatment group стадијуми –метастазеу јетри:

Стадијум IV

IVa- лако ресектабилне метастазе

IVб-ресектабилне метастазе

IVЦ- метастазе које су потенцијално ресектабилне након даунсајзинга

IVд- метастазе које не могу постати ресектабилне

Стадијум V

Va ресектабилне метастазе изван јетре

Vб-нересектабилне метастазе изван јетре

Третман метастаза колоректалног карцинома у јетри:

1. Мултидисципнарни приступ
2. Ресекције треба радити кад год је могуће
3. Хируршка ресекција може бити и по ивицама промене
4. Јасна дефинисаност нересектабилности
5. Примена новог стејџинг система IV а- д; V а

У тренутку дијагнозе само 10%- 20% пацијената је погодно за ресекцију.(1)

Због лоше прогнозе и нересактабилности потребно је увести нове стратегије у лечење иницијално нересектабилних пацијената

Хемиотерапија + хирургија

Хемиотерапијски режими базирани на оксалиплатини и иринотекану представљају стандардни третман у првој линији за пацијенте са потенцијално ресектабилним метастазама у јетри

Биолошки агенси Авастин и цетуксимаб повећавају проценат ресектабилности

Ресектабиност се након оваквих третмана креће од 13–59 %

Петогодишње преживљавање се креће од 10–58%

Периоперативна хемиотерапија доводи до продужења преживљавања без болести код потенцијално ресектабилних пацијената

Повећање ресектабилности код пацијената који примају Авастин

РЕСЕКТАБИЛНОСТ

Ресекције треба радити кад год је могуће

Код лоших прогностичких фактора треба дати преоперативну хемиотерапију. Примена преоперативне хемиотерапије може иницијално не ресектабилне пацијенте да преведе у ресектабилне и пружи им шансу за излечење Мултидисциплинарност у лечењу даје најбоље резултате.

Метастазе карцинома дојке у јетри. Рак дојке је најчешћи малигни тумор код жена. Године 2010. у свету је регистровано око 1,4 милиона нових случајева болести и преко 450.000 смртних исхода са овом дијагнозом. У Србији се сваке године региструје око 3700 нових сличајева рака дојке,док око 1300 жена умре сваке године.

Дијагностификовање метастаза карцинома дојке у јетри је свакако знак проширености болести са лошим исходом. Око 50% болесница са метастаском болешћу карцинома дојке добије метастазе у јетри. Обично се

поред метастаза у јетри верификују и метастазе на другим органима. Јетра је треће место после плућа и костију на којима се јављају метастазе карцинома дојке. Код 10-15% пацијенкиња метастазе у јетри су једино место прогресије болести,а у 4-5% случајева метастазе су ресектабилне.

Код болесника са метастазама карцинома дојке у јетри хемиотерапија је стандардни онколошки модалитет који се примењује. Ако постоји одговор на примењено хемиотерапијско лечење, преживљавање је око 15 месеци, а уколико нема одговора на примењену хемиотерапију око 3 месеца. Објављено је више студија чији резултати показују боље преживљавање (пето-годишње преживљавање 20-37% и медијаном преживљавања 20-32 месеца) ако се ради ресекција метастаза у јетри.

Прве серије хепатектомија због метастаза карцинома дојке публиковане су 1991. године ,објавио је Dominique Elias. Rene Adam у својој публикацији објављеној 2006. године, са једном од највећих серија од 84 описаних пацијента, наводи да догма да ресекција метастаза у јетри нема значаја не важи. Ресекција метастаза је саставни део мултимодалног третмана. Публикација из 2012. године" Management of liver dominant metastatic breast cancer: surgery, chemotherapy, or hepatic arterial therapy - benefits and limitations" Rodes Brown и аут. Описује објављене серије везане за третман метастазау јетри порекла рака дојке у период од 2000-2012. Године. У свим студијама је укупно укључено 8260 пацијената, у 27 студија примењивана је само хемиотерапија и било је укључено 4958 пацијената са медианом ОС 17,9 (6-29,2) месеци. Хируршка ресекција у 24 студије са укупно 2552 пацијента, има медиану ОС 38,1 (10,9-57) месеци, док је у 6 студија код 373 пацијента примењена интраартериска хемиотерапија са медианом ОС од 27,9 (18,5-47) месеци. Закључак је да уколико су метастазе само у јетри локални третман утиче на дужину и квалитет живота.

У студији на Институту за онкологију И радиологију Србије у којој је укључено 32 пацијента, време до појаве метастаза у јетри је износило 25 (16-36) месеци, време до прогресије (ДФС) 22.5 (12-40) месеци, укупно преживљавање (ОС) 37 (≥23) месеци а укупно преживљавање од операције прималног карцинома дојке износило је70 (≥40) месеци.

Референце:

1. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938–46.
2. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases; Langenbecks Arch Surg 1999;384:313–27.
3. Wood CB,Gillis CR,Blumgart LH.A retrospectiv study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. Clin Oncol 1976; 2:285-8

Изолована перфузија екстремитета (HILP) у лечењу мекоткивних саркома екстремитета

Срђан Николић, Милан Жегарац, Игор Ђуришић, Милан Коцић, Ана Цветковић, Сузана Крстић, Емилија Филиповић, Владимир Јокић, Лука Пејновић

Институт за онкологију **и** радиологију Србије**,** Пастерова **14,** Београд

Саркоми чине 1% свих малигнитета и најчешће се јављају на екстремитетима у скоро 60%. Типична презентација је као безболна која се развија и не утиче на опште стање пацијента и функционисање док не достигне узнапредовалу величину. Најчешће се лече широком (компартмент) ексцизијом а у случају да захватају важне неуро-васкуларне структуре или да се не могу постићи безбедне ивице ресекције могуће је спровести неоадјувантни приступ као метод Limb salvage процедуре.

Постоје три метода локорегионалне хемотерапије:

1. Интра-артеријска ХТ
2. Изолована перфузија екстремитета (ILP)
3. изолована Инфузија екстремитета (ILI)

Историјат регионалне ХТ

1950. Klopp је закључио да локорегионално давање нитроген –мустард ХТ директним убризгавањем у артерију која снабдева тумор је много мање а смањење волумена тумора је много веће него код системског давања. Такође су закључили да ако се направи венска оклузија дејство на тумор се значајно повећава.

1958 Creech на Tulane Универзитету комбинују регионалну васкуларну изолацију уз помоћ екстракорпоралног крвотока са цитостатиком и постављају темеље за Изоловану перфузију екстремитета.

1975 Stehlin уводи хипертермију (39-41Ц) са мелфаланом и побољшавају цитотоксичне ефекте

1982 Wieberdinik одређује формулу за израчунавање дозе малпфалана у зависности од волумена екстремитета.

Индикације и контраиндикације за ILP

Апсолутне контраиндикације су изражена артеро-склероза и ренална инсуфицијенција а старост пацијента је релативна котраиндикација.

Индикације су постојање мултифокалних СТС (ангиосаркома)

Третман рекурентних СТС, код претходно оперисаних или зрачених где су лимити лимб –спаеринг хирургије ограничени.

Третман локално узнапредовалих Десмоидних тумора (агресивна фиброматоза)

Индукциони третман код локално узнапредовалих CTC код којих примарно тешко постићи чисте ивице .

Егермонтова студија са 186 пацијената са нересектабилним CTC екстремитета код којих је у периоду од 6 месеци од индукционе терапије ILP код 126 пацијената успешно урађена компартмент екцисија тумора. Код осталих 60 пацијената појавиле су се дисталне метазстазе најчешће у плућима али је локална контрола за целу кохорту постигнута у 82% за период од 2 године.

Треман нересектабилност подразумева да тумор захвата више компартмента или захвата неуро-васкуларне елемнте где би било тешко задовољити онколошке и функционалне критеријуме ресектабилности .

Лекови који се користе за HILP:

Мелфалан – најчешће се користи у HILP. Алкилатни агенс индукује оштећење ћелија тако што делује на реплицирање ДНК ланца

Доксорубицин – користи се у спорадичним случајевима обзиром да мање од 41% пацијената покаже било какву реакцију у смањењу величине тумора.

Темозомолид – има одговор у око 16% и користи се само експериментално и нигде није у стандардној примени.

Tumor necrosis factor (TNF) – повећава ефикасност регионалне XT тако што повећава интра туморску вазодилатацију а након 24-48ч након апликације изазива коагулацију новостворених крвних судова у тумору и изазива туморску исхемију.

Будућност HILP – примена монколнских антитела, имунотерапија (онколитична и виротерапија)

Лечење перитонеалних метастаза колоректалног карцинома загрејаном интраперитонеалном хемиотерапијом (HIPEC)

Николић Срђан, Џодић Радан, Жегарац Милан, Ђуришић Игор, Гавриловић Душица, Војиновић Вера, Коцић Милан, Сантрач Нада, Радловић Петар, Радосављевић Даворин, Пупић Гордана, Мартиновић Александар

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Увод: Циљ овог истраживања био је испитати укупно преживљавање као и преживљавање без болести код пацијената са колоректалном перито-

неалном карциномотозом, третирана циторедуктивном хирургијом (CRS) и загрејаном интраперитонеалном хемотерапијом (HIPEC) како би анализирали факторе прогностичког значаја.

Методе: Укључили смо 61 пацијента код којих је CT или хистопатолошки потврђена карциноза перитонеума порекла колоректалног карцинома који су третирани комбинованим лечењем CRS+HIPEC у периоду од 2005-2012. Перитонелни канцер индекс (PCI) коришћен је као процена екстензивности перитонеалне карцинозе.Извршили смо CRS у складу са принципима Сугарбакер-а код свих пацијената са PCI ≤20 и само код 3/61 (4,92%) пацијената са PCI > 20. HIPEC процедура спроведена је помоћу RanD performer пумпе уз апликацију цитостатика (Oxaliplatin 410 мг/м (2) раствореног у 2000мл изотоничног раствора, загрејаног на 41 °C) у периоду од 45'60 мин. Cox-ова регресија коришћена је за идентификацију фактора који утичу на укупно преживљавање (OS) и преживљавање без болести (DSF)

Резултати: Праћење пацијената кретало се од 1 до 83 месеца (медијана 22). Медијана OS износила је 51 месец (интервал поверења 95% / ЦИ 22+). Медијана DFS за пацијенте без резидуалне болести (57/61, 93,44%) била је 23 месеца (95% ЦИ 16+). Једногодишње , двогодишње и шестогодишње OS (DFS) износили су 78,6% (68,3%), 58,7% (46,7%) и 50,5% (38,1%). Cox анализа указала је да PCI представља параметар високог прогностичког значаја за пацијенте третиране са CRS+HIPEC (p <0,001). Пацијенти са PCI (13 vs ≥13) су имали знатно дужи OS и DFS (p <0,001).

Закључак: Наша студија показује да комбиновано лечење CRS+HIPEC значајно побољшава преживљавање пацијената са перитонеалном карцинозом порекла колоректалног карцинома. Код добро селектованих пацијената овај модалитет лечења може дати највећи бенефит у укупном преживљавању као и преживљавању без знакова болести.

Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

Nikolic S, Dzodic R, Zegarac M, Djurisic I, Gavrilovic D, Vojinovic V, Kocic M, Santrac N, Radlovic P, Radosavljevic D, Pupic G, Martinovic A.

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 analyse factors of prognostic significance.

Methods: We included 61 patients with pathological/and computerized tomography (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 the Sugarbaker's principles in all patients with PCI ≤20 and only in 3/61 (4.92%) patients with PCI >20. HIPEC (oxaliplatin 410 mg/m(2) in 2000mL isotonic solution and 41?C) was performed using RanD Performer® HT perfusion system during 30-60 min. Cox proportional hazard regression was used to determine significant factors for OS and DFS.

Results: The follow-up ranged from 1 to 83 months (median 22). Median OS was 51 months (95% confidence interval/ CI 22+). Median DFS for patients without residual disease (57/61, 93.44%) was 23 months (95% CI 16+). One-, 2- and 6-year OS (DFS) were 78.6% (68.3%), 58.7% (46.7%) and 50.5% (38.1%), respectively. By the end of the study, 55.74% of the patients were still alive. Cox multivariate analysis indicated PCI score as a parameter of highly prognostic significance for patients treated with CRS+HIPEC ($p<0.001$). Patients with PCI (13 (vs PCI ≥13) had significantly longer OS and DFS ($p<0.001$), also confirmed for PCI subcategories (PCI <7 vs 7≤ PCI <13 vs PCI ≥13). All patients with PCI <7 are still alive.

Conclusion: Our study 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.

Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) in ovarian carcinoma – review of literature and a case report

D. Stojiljkovic,[1] S. Nikolic,[1] A. Cvetkovic,[1] V. Jokic,[1] I. Spurnic,[1] S. Jokic,[1] M. Goran,[1] M. Kocic,[1] N. Miletic,[1] J. Filipovic,[1] T. Stojiljkovic,[2] B. Lukac[3]

[1] Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Department of Surgery, Belgrade; [2] Medical Center Smederevo, Department of Radiology, Smederevo; [3] Private consultant for diagnostic imaging, Belgrade, Serbia

Hyperthermic intrathoracic chemiotherapy (eng. HITHOC) is based on beforehand known principle that by increasing concentration of cytotoxic agents the level of tumor cell destruction is also increased. This method is based on

synergistic effect of increased temperature and high cytostatic concentration on tumor cells. Filling thoracic cavity with cytotoxic agents results in increased exposition of tumor cells as opposed to systematic application of cytostatics where due to often limited absorption comes to reduction of toxic level.

Precondition for performing HITHOC is absence of tumor outside the thoracic cavity. The efficiency of the method consists of surgical removal of all macroscopically visible intrathoracic metastatic changes because penetration after the application of this medicine to the microscopic residual deposits is limited to a few millimeters.

HITHOC as relatively new method has gained application in treating pleural mesothelioma, thymoma and then also in the advanced malignancies of the abdominal and pelvic cavity origin.

Cisplatin is the most commonly used cytostatic for HITHOC, whether alone or in combination with other cytotoxic drugs. Contact with residual tumor cells is achieved through free diffusion.

In our case report, we have described the use of cytoreduction and HITHOC treatment modalities of advanced ovarian cancer with metastases on the pleura.

HITHOC as a relatively new treatment modality has gained the widest use in the treatment of pleural mesothelioma and advanced thymoma with very satisfactory results, whereas the treatment of metastatic disease of ovarian cancer is rarely described. After the described modality of thymoma treatment, no relapse of the disease was observed after 18 months, whereas in Mesothelioma treatment, this period is twice as long as in the use of conventional protocols.

In our case the dose of Cisplatin was 160mg. In the literature, Cisplatin doses vary between 80 and 250 mg/m2. There is no consensus on how much the optimal dose is. Richards et al. indicate that higher doses of Cisplatin 175-225 mg/m^2 have a better effect on survival from lower doses.

Any increase in the Cisplatin dose may lead to systemic absorption of the drug and consequent depression of the hematopoietic system, renal impairment, gastrointestinal toxicity, which did not happen in our case.

ЛУМИНАЛНИ HER2 – НЕГАТИВНИ МЕТАСТАТСКИ КАРЦИНОМИ ДОЈКЕ – ИМА ЛИ МЕСТА ЗА ПОБОЉШАЊЕ У СРБИЈИ?

LUMINAL HER2 – NEGATIVE METASTATIC BREAST CARCINOMAS – IS THERE IMPROVEMENT IN SERBIA?

Терапија HR-позитивног/HER2 негативног метастатског карцинома дојке
Снежана Шушњар 207

Терапија ХР-позитивног/ХЕР2 негативног метастатског карцинома дојке

Снежана Шушњар

Институт за онкологијуи радиологију Србије

Терапија метастатског карцинома дојке зависи од више фактора, али један од најважнијих који је везан за сам тумор јесте биолошки подтип карцинома дојке. Хормон рецептор (ХР) – позитивни (поз) / рецептор за епидермални фактор раста 2 (ХЕР2) – поз подтип је најучесталији и присутан је у до 75% пацијенктиња са карциномима дојке. Према важећим препорукама за лечење метастатског рака дојке прва лиинија системске терапије је хормонска терапија чак и код оних пацијената које имају и висцералне метастазе, под условом да се не ради о висцералној кризи када се примењује хемиотерапија од које се очекује брзи ефекат.

Која врста хормонске терапије ће бити примењена зависи од претходне хормонске терапије примењене у адјувантном приступу, као и од тога када је наступио први релапс болести у односу на примену адјувантне терапије. Према дефиницији резистенција на хормонску терапију може бити примарна, ако је релапс болести наступио у прве две године од започињања адјувантне хормонске терапије и секундарна, стечена, ако је релапс болести наступио током примене адјувантне хормонске терапије али после периода дужег од две године од започињања адјувантне терапије или у периоду до годину дана од завршетка адјувантног лечења. Појам примарне и секундарне ендокрине резистенције дефинисан је искуствено, а није заснован на биологији тумора.

Хормонска терапија укључује добро познате лекове који су почели да се примењују годинама уназад. У ову групу убрајају се тамоксифен, селективни модулатор естрогених рецептоора (ЕР), инхибитори ароматазе (ИА) 3. генерације (нестероидни, као што су анастразол и летрозол и сте-

роидни, као што је ексеместан) и фулвестрант, селективни down регулатор ER, чисти антиестроген. Студије су показале да време до прогресије болести (*time to progression*) или преживљавање без прогресије болести (*progression-free survival* - ПФС) износи 13-16 месеци, а да у другој линији исто време износи око 4 месеца, док је ПФС у случају примене прве линије хемиотерапије у овом подтипу тумора значајно краће и износи између 6 и 9 месеци. Значи, највећи потенцијал да се постигне дуги одговор у овом подтипу тумора јесте у првој линији. Почетком 21 века добијени су резултати који су дефинисали след примене хормонске терапије за већину пацијената, тако што се показало да су ИА ефикаснији од тамоксифена у првој линији, да је фулвестрант углавном једнако ефикасан у поређењу са ИА, а да се комбинација ИА и фулвестранта у првој линији може размотрити за оне пацијенте које нису претходно примале адјувантну хормонску терапију.

Данас у свету постоје лекови који припадају групи циљане терапије, као што су инхибитори ЦДК4/6 (циклин зависна киназа 4/6), палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, који се у првој линији примењују истовремено са стандардном хормонском терапијом (ИА), а у рутинску праксу су ушли захваљујући томе што су студије са сва три лека показала исто: значајно продужење ПФС за око 10 месеци (медијана око 2 године) у односу на стандардну хормонску терапију (подаци везани за укупно преживљавање још нису објављени). И у другој линији, када се ови лекови комбинују са фулвестрантом, такође се постиже значајно продужење ПФС за око 6 месеци у односу на фулвестрант. Еверолимус, мТОР (мамалиан таргет оф рапамуцин) инхибитор, који блокира пут преноса сигнала посредован преко ПИ3К (фосфатидил 3 киназа)/Акт/мТОР и Рас/МАПК/мТОР путева, значајно продужава ПФС (за 6 месеци) у комбинацији са ексеместаном (медијана 10 месеци), али нема значајне разлике у укупном преживљавању. Примена еверолимуса је у клиничкој пракси ограничена његовим нежељеним дејствима, као што су стоматитис, пнеумонитис, дијареја и хипергликемија због којих је неопходно пажљивије и чешће праћење пацијента.

Будућа истраживања треба да буду усмерена ка идентификацији биолошких маркера одговора или резистенције на таргетну тарпију. За сада нема других биолошких маркера осим ХР и ХЕР2 који су корисни у избору терапије у пацијената са метастатским карциномима дојке.

Литература:

1. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 2016;34:3069-103.

2. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 2018; 29: 1634–57.
3. Abraham J, Coleman R, Elias A, Holmes FA, Kalinsky K, Kittaneh M, et al. Use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, metastatic breast cancer: a roundtable discussion by The Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG). Breast Cancer Research and Treatment (2018) 171:11–20.

ИЗАЗОВИ КОД МЛАДИХ ЖЕНА СА РАКОМ ДОЈКЕ: ФЕРТИЛИТЕТ И ТРУДНОЋА

CHALLENGES IN YOUNG WOMEN WITH BREAST CANCER: FERTILITY AND PREGNANCY

The impact of chemotherapy on fertility and use of GnRHa with chemotherapy to protect ovarian function and fertility
Matteo Lambertini. 213

Pregnancy after adjuvant treatment in BC survivors and possibility to temporarily interrupt adjuvant endocrine therapy to allow for pregnancy (IBCSG 14-48 study Positive)
Fedro A Peccatori. 214

The impact of chemotherapy on fertility and use of GnRHa with chemotherapy to protect ovarian function and fertility

Matteo Lambertini

Institute Jules Bordet, Brussels, Belgium

Considering the higher incidence of more aggressive tumor subtypes and the tendency to be diagnosed at a more advanced stage, a significant proportion of young women with early breast cancer are candidates to receive chemotherapy as part of their anticancer treatment. In premenopausal patients, a drawback of chemotherapy use is represented by its possible gonadal damage. The risk of developing chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency (POI) is of particular concern for young patients due its significant impact on their quality of life being associated with important menopause-related symptoms, psychosocial issues as well as infertility. In addition, since many women are now choosing to defer motherhood until later in life, a considerable proportion of them have not completed their family plans yet at the time of cancer diagnosis but wish to do it after treatment completion.

According to current international guidelines, embryo and oocyte cryopreservation are standard strategies and the first options to be proposed for women willing to preserve fertility. However, these techniques do not allow avoiding the risk of chemotherapy-induced POI with its associated psychosocial and menopause-related concerns beyond infertility. For trying to counteract chemotherapy-induced gonadotoxicity, temporary ovarian suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) during chemotherapy has been specifically developed. Notably, to date, this is the only medical intervention for gonadal protection during chemotherapy that has entered clinical development. More than 30 years have passed since the publication of the first preclinical data suggesting a possible protective role of administering GnRHa during chemotherapy in order to preserve ovarian

function and potential fertility in premenopausal cancer patients through systemic cytotoxic therapy. Despite a long debate around the role of this strategy, in the last years, results from the largest randomized trials conducted to assess the efficacy and efficacy of this strategy in premenopausal women with newly diagnosed breast cancer have supported it protective role. Therefore, for these patients, recent guidelines support the use of temporary ovarian suppression with GnRHa during chemotherapy. Specifically, this option should now be considered a standard strategy for ovarian function preservation in breast cancer patients, including for women who are not interested in conceiving after treatment or would not be candidate to fertility preservation strategies because older than 40 years at diagnosis. On the other hand, the role of this option as a strategy for fertility preservation is to be considered with more caution. Therefore, in patients interested in fertility preservation, gamete cryopreservation remains the first option to be discussed but temporary ovarian suppression with GnRHa during chemotherapy should be also proposed following this strategy or to women that have no access or refuse or have contraindications to surgical fertility preservation strategies.

Key words: breast cancer; young women; premature ovarian insufficiency; gonadotropin-releasing hormone agonist

Pregnancy after adjuvant treatment in BC survivors and possibility to temporarily interrupt adjuvant endocrine therapy to allow for pregnancy (IBCSG 14-48 study Positive)

Fedro A Peccatori

European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy

Multiple studies have shown that breast cancer (BC) patients have no increased risk of recurrence if they become pregnant after adjuvant treatment. A large meta-analysis of four large registry-based series that included 1,244 pregnancies after BC compared to over 18,000 controls showed that pregnancy had no impact on disease free survival (1). This effect was not significantly modified by age at diagnosis, tumor size, nodal status, or reproductive history before diagnosis of BC. A separate study specifically looked at the risk for women with an endocrine-sensitive breast cancer and reported that also pa-

tients with endocrine-sensitive tumors did not appear to have a detrimental effect of subsequent pregnancy on recurrence (2).

The timing of pregnancy after breast cancer remains a sensitive issue particularly for women around their forties who have to undergo long term endocrine treatment. Decisions must be weighed against the risk of advanced maternal age and a lower success of becoming pregnant after treatment for breast cancer, but the impact of a shorter duration of ET on disease outcomes has not been evaluated prospectively. Thus, The POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsIVE breast cancer) trial, a global prospective clinical trial looking at the feasibility and impact of a temporary treatment interruption of endocrine therapy to allow conception has being conceived and is recruiting.

POSITIVE is expected to enroll 500 women and will assess the safety and feasibility of pregnancy in premenopausal HR+ breast cancer survivors who interrupt ET to attempt pregnancy. Eligibility criteria include a desire to become pregnant, documented premenopausal status at diagnosis, histologically confirmed HR+ breast cancer, no evidence of locoregional or distant disease, and completion of 18–30 months of ET before enrollment. The primary outcome of POSITIVE is the risk of breast cancer recurrence; secondary endpoints include pregnancy and offspring outcomes, menstruation recovery patterns, and ET adherence after treatment resumption (3).

Keywords: Pregnancy, breast cancer, young women, endocrine treatment

References

1. Azim HA, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol 2013; 31:73-9.
2. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 2011; 47:74-83.
3. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? Breast 2015; 24:201-7.

МЕЛАНОМ: ПЕТ ГОДИНА ОДБОРА ЗА МЕЛАНОМ – НОВИ ВОДИЧ И РАЗВОЈ РЕГИСТРА

MELANOMA: FIVE YEARS OF INTERSECTIONAL MELANOMA COMMITTEE – NEW GUIDELINES AND MELANOMA REGISTRY

Хистопатолошки извештај за меланом (2018)
Димитрије Брашанац 219

Histopathological reporting of melanoma (2018)
Dimitrije Brasanac 220

Primary Staging and Follow-Up in Melanoma Patients
Tatjana Radevic, Zeljko P. Mijuskovic 222

Адјувантна терапија меланома
Сузана Матковић, Нада Бабовић, Кристина Јушкић, Добрица Нерић 223

Adjuvant Therapy of Melanoma
Suzana Matković, Nada Babović, Kristina Juškić, Dobrica Nerić 224

Терапија метастатског меланома (IV стадијум)
Нада Бабовић, Сузана Матковић, Добрица Нерић, Кристина Јушкић 225

Treatment of distant metastatic melanoma (stage IV)
Nada Babovic, Suzana Matkovic, Dobrica Neric, Kristina Juskic 226

Терапија метастатског меланома у Србији 2015-2018: подаци из Регистра за меланом Интерсекцијског одбора за меланом СЛД
Кандолф-Секуловић Л, Бабовић Н, Николин Б, Врбић С, Радевић Т, Јушкић К, Видовић В, Младеновић С, Мијушковић Ж, Тиодоровић Д, Џодић Р, Новаковић М и чланови Одбора за меланом СЛД 227

Treatment of metastatic melanoma in Serbia 2015-2018: Serbian Melanoma Registry data
Kandolf-Sekulović L, Babović N, Nikolin B, Vrbić S, Radević T, Juškić K, Vidović V, Mijušković Ž, Tiodorović D, Džodić R, Novaković M and members of the Serbian Melanoma Group 228

Хистопатолошки извештај за меланом (2018)

Димитрије Брашанац

Институт за патологију, Медицински факултет Универзитета у Београду

Нова, осма, ревизија одређивања стадијума тумора Америчког комитета за рак (American Joint Committee on Cancer – AJCC)(1) уводи новине у анализи хистопатолошких прогностчких параметара за меланом коже, који се могу поделити у три групе.

1. Хистопатолошки прогностички параметри неопходни за одређивање стадијума

1.1. Дебљина меланома по Бреслоу (Breslow). У новој AJCC ревизији дебљину меланома треба изражавати у мм са једном децималом. Границе T стадијума су непромењене, али је дебљина 0,8 мм до 1 мм додатни параметар за субкласификацију у pT1b стадијум. Због правила о заокруживању мерења са две на једну децималу, то у пракси значи да се дебљине 0,75-0,84 мм заокружују на 0,8 мм.

1.2. Улцерација. Улцерација одређује б подстадијум унутар сваког pT стадијума, као и у претходној AJCC ревизији.

1.3. (Микро)сателитске метастазе/ метастазе у пролазу (in transit). У последњој TNM ревизији микросателити су дефинисани као туморска гнезда било које величине, без минималне удаљености од примарног тумора, уз услов да ткиво између меланома и микросателита не показује могуће знаке регресије. Додатно је стратификован и начин означавања постојања сателитских и метастаза у пролазу – N1c, односно N2c/N3c уколико је уз њих присутна и метастатска дисеминација у регионалне лимфне нодусе.

2. Хистопатолошки параметри које треба навести у извештају због прогностичког значаја, иако се тренутно не користе за одређивање стадијума

2.1. Број митоза. У осмој ревизији број митоза се више не користи за од-

ређивање б подстадијума меланома дебљине до 1 мм, будући да гранична вредност дебљине од 0,8 мм показује јачу повезаност са исходом (2), али се њихов број одређује као обавезан параметар за меланоме свих дебљина, у којима се показао као важан прогностички фактор (1,2).

2.2. Ниво инвазије по Кларку (Clark). У последњој ревизији ТНМ система ниво инвазије по Кларку се више не користи ни за б подстадијум у посебним случајевима pT1 меланома без улцерације, али је задржан као параметар с прогностичким значајем који се наводи у извештају.

2.3. Остали параметри. Лимфоцитна инфилтрација (tumor infiltrating lymphocytes – TIL), васкуларна (лимфоваскуларна) инвазија, неуротропизам и статус ресекционих маргина.

3. Остали хистопатолошки параметри који се уобичајено наводе у извештају

Присуство и обим регресије, клиничко-патолошки типови меланома, присуство удружене бенигне меланоцитне лезије.

За меланоме од стадијума pT1b врши се преглед **стражараског лимфног нодуса** (СЛН) која подразумева испитивање постојања метастатских депозита прегледом више нивоа пресека, уз примену имунохистохемијског бојења, као и анализу прогностичких параметара, од који је обавезан мерење максималне димензије највећег метастатског депозита (3).

Кључне речи: меланом, патологија, прогностички фактори, стадијум

Histopathological reporting of melanoma (2018)

Dimitrije Brasanac

Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Belgrade

New, 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system (1), introduce some new aspects in the analysis of histopathological prognostic factors, which can be classified into three groups.

1. Factors necessary for determination of melanoma stage

1.1. Melanoma thickness (Breslow). In new AJCC revision, melanoma thickness should be recorded to the nearest 0.1 mm. All T categories remained unchanged, but thickness 0.8-1 mm is added as a new parameter for T1b subcategory. Due to a nearest 0.1 mm rule for Breslow measurement, in practice it means that melanomas 0.75–0.84 mm in tumor thickness will be rounded to (and reported as) 0.8 mm.

1.2. Primary tumor ulceration. Presence of ulceration defines b substage in each T stage, as in the previous AJCC edition.

1.3. (Micro)satellite/in transit metastases. In 8th AJCC revision, microsatellites are defined without minimal size threshold or minimal distance from the primary tumor, providing that there are no possible signs of regression between primary tumor and the satellite metastasis. Presence of satellite/in transit metastases is additionally stratified as N1c, N2c/N3c, depending on the possible involvement of regional lymph nodes.

2. Parameters that should be recorded in histopathological report, although they are not currently necessary for melanoma staging

2.1. Primary tumor mitotic rate. In 8th AJCC revision, mitotic rate is no longer used for subcategorization of T1 tumors (T1b), since 0.8 mm Breslow thickness threshold showed stronger association with the outcome than the mitotic count (1,2), but number of mitoses per $1mm^2$ should be determined in all melanomas as an important prognostic determinant.

2.2. Level of invasion (Clark). In 8th AJCC revision, Clark level is not used anymore for stratification of T1 melanomas (T1b) in special cases without ulceration, but is maintained in melanoma reporting as a parameter with prognostic significance.

2.3. Additional factors. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL), vascular (lymphovascular) invasion, neurotropism and resection margins status.

3. Other histopathological parameters which are usually reported

Regression, melanoma type, and presence of associated benign melanocytic lesion.

For pT1b melanomas and thicker, **sentinel lymph node** (SLN) investigation is performed, analyzing multiple levels with the appliance of immunohistochemical staining. Additionally, SLN tumor burden should be determined, reporting maximal diameter (measured to the nearest 0.1 mm) of the largest metastatic deposit in SLN (3), since it correlates with the presence of metastasis in regional lymph nodes, as well with the survival.

Key words: melanoma, pathology, prognostic factors, staging

References:

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma of the skin in: Amin MB (ed). AJCC Cancer Ctaging Manual (8th ed). New York: Springer-Verlag, 2017:563-585.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67:472-492.

3. van Akkooi ACJ, Spatz A, Eggermont AMM,Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodologyof the measurement of the microanatomic location ofmetastases and metastatic tumour burden. Eur J Cancer 2009; 45:2736-2742.

Primary Staging and Follow-Up in Melanoma Patients

Tatjana Radevic, Zeljko P. Mijuskovic

Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

The great majority of melanomas are diagnosed as primary tumors without any evidence of metastasis. The most important histological prognostic factors for primary melanoma without metastases are: Breslow's thickness, presence of histologically recognized ulceration (1).

The extent of investigation in primary staging and the frequency and extent of follow-up examinations in melanoma patient depends on the primary tumor characteristics. In low-risk melanomas (stage IA), only physical examination with special attention to other suspicious pigmented lesions is necessary. In higher tumor stages, from stage IB, imaging is recommended in order to allow proper staging (2). Locoregional lymph node sonography and S100B shall be performed in patients with the primary diagnosis of melanoma of tumor stage IB or higher (3). Chest x-ray, abdominal ultrasound, whole-body, cranial MRI, CT, PET and skeletal scintigraphy shall not be performed as standard in asymptomatic patients (up to stage IIB) with the primary diagnosis of melanoma (3). Patients in stage IIC have a higher risk of recurrence that is comparable with patients in stage IIIA. Therefore, patients in stage IIC request the same diagnostic approach as well as patients in stage III.

Follow-up procedures, intervals and duration are variable across Europe, but almost all guidelines and follow-up recommendations share the same goals: identifying tumor recurrence or disease progression at the earliest stage, early diagnosis of additional primary melanomas, offering psychosocial support, providing education on prevention, for the patient and his first degree relatives, education of the patient and his family on self examination to promote the early detection of melanoma, administering and monitoring adjuvant therapy, where appropriate (1). Physical examination (particularly inspection of the entire skin surface and visible mucous membranes) shall be performed in all melanoma patients. Serum S100B and locoregional lymph node sonog-

raphy should be performed in asymptomatic patients in stage IB or higher during follow-up period (3). Chest x-ray and abdominal ultrasound should not be performed routinely in asymptomatic patients during follow-up (3).

After follow-up period of 10 years, self-examinations by the patient as well as annual whole-body examination in melanoma clinics are essential components of follow-up and can lead to early recognition of recurrences or new melanomas (3).

References

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer 2016; 63: 201-17.
2. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 Sep; 26 Suppl 5: v126-32.
3. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al; German Society of Dermatology. S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" - short version. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11: 563-602.

Адјувантна терапија меланома

Сузана Матковић, Нада Бабовић, Кристина Јушкић, Добрица Нерић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију, Пастерова 14, Београд, Србија

Адјувантна терапија подразумева примену системске терапије након комплетне хируршке ресекције меланома који има висок ризик за релапс, са циљем, пре свега, продужења укупног преживљавања, као и продужења времена до релапса болести. Кандидати за примену адјувантне терапије су пацијенти код којих је дијагностикован високо-ризични меланом, односно клинички стадијуми III Ц и ресектабилни IIIA,Б и Ц стадијум (на основу NCCN клиничког водича). Адјувантна терапија се може применити и у стадијуму IV након комплетне хируршке ресекције удаљених метастаза.

Истраживања везана за адјувантну терапију меланома и њена примена нису новијег датума. Сазнања о имуногености меланома условила су, у последњих педесет година, примену сваке генерација имуномодулатора, почевши од БЦГ вакцине и Corynebacteruim parvum, потом цитокина – интерферон алфа, интерлеукин-2 и пегиловани интеферон до најновије ге-

нерације имунотерапије, тзв."check-point" инхибитора – анти ЦТЛА4, анти-ПД 1 и анти-ПД Л1 антитела.

Најновија сазнања и резултати рандомизованих, двоструко слепо контролисаних клиничких студија адјувантне "таргет"терапије (БРАФ и МЕК инхбитори) као и имунотерапије ("check-point" инхибитори) мењају терапијски алгориритам и клиничке препоруке за примену адјувантне терапије високо ризичног меланома.

Циљ овог прегледа је да се прикажу актуелни терапијски стандарди у адјувантном лечењу високо ризичног меланома, али и дилеме клиничара при одлуци о оптималном избору терапије.

Кључне речи: меланом, имуно терапија, циљана терапија, адјувантно лечење

Adjuvant Therapy of Melanoma

Suzana Matković, Nada Babović, Kristina Juškić, Dobrica Nerić

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

Adjuvant therapy implies use of systemic therapy after complete surgical resection of melanoma which has high risk to relapse, with the purpose of, above all, prolongation of overall survival, as well as prolongation of relapse free survival. Candidates for the application of adjuvant therapy are the patients who have diagnosed high risk melanoma (based on the NCCN clinical guideline), procpectively clinical stages IIC an resectable IIIA, B and C. Adjuvant therapy can be used also in stage IV, after complete surgical resection of distant metastases.

Research of adjuvant melanoma therapy and application of it is not that new. Knowledge about melanoma immunogenity, has caused, in the last fifty years, use of every generation of immunomodulatory agent, starting with BCG vaccine and Corynebacteium parvum, then cytokines- interferon alpha, interleukin-2 and pegylated interferon, to the latest generation of immunotherapy, so called "check-point" inhibitors- anti CTLA 4, anti PD1, and anti PDL1 antibodies.

The latest knowledge and results of randomized double blind controlled clinical trials of adjuvant target therapy (BRAF and MEK inhibitors) as well as immunotherapy (checkpoint inhibitors) have led to change the therapy algo-

rhitm and clinical recommendation for the use of adjuvant therapy in high risk melanoma.

The aim of this review is to present current standard of treatment in the adjuvant therapy of high risk melanoma, but also clinical dilemmas about the decision of optimal treatment option.

Key words: melanoma, immunotherapy, target therapy, adjuvant tretment

Reference:

1. Gershenwald, JE., Scolyer, RA., Hess, KR., et al. Melanoma of the skin. In: Amin, MB.Edge, SB.Greene, FL., et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8. New York: Springer International Publishing; 2017. p. 563-585.
2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017; 377(19):1813-1823.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017; 377(19):1824-1835.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018; 378(19):1789-1801.

Терапија метастатског меланома (IV стадијум)

Нада Бабовић, Сузана Матковић, Добрица Нерић, Кристина Јушкић

Клиника за медикалну онкологију Института за онкологију и радиологију Србије

Меланом је агресивни тумор који у метастатској фази болести има лошу прогнозу. У последњој деценији суштински је промењена терапијска парадигма управо иноперабилног, регионално узнапредовалог или метастатског меланома. Таргет и имуноонколошка терапија заменили су неспецифичну цитотоксичну терапију. Ови моћни лекови остварују значајно продужење укупног преживљавања, и у малој групи пацијената дуготрајни терапијски одговор.

Комбинација таргет лекова (дабрафениб+траметиниб, вемурафениб+кобиметиниб) као и моно Ниволумаб или Пембролизумаб и комбинација Ипилимумаб+Ниволумаб, данас су стандардне терапијске опције за пацијенте са узнапредовалим, нересектабилним или метастатским меланомом.

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

Кључне речи: метастатски меланом, нове терапије

Treatment of distant metastatic melanoma (stage IV)

Nada Babovic, Suzana Matkovic, Dobrica Neric, Kristina Juskic
Medical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Malignant melanoma is an aggressive cancer associated with a poor prognosis in patients with metastatic disease. The major indications for systemic therapy are inoperable regional metastases and distant metastases (stage IV). In the past decade, strategies to treat metastatic melanoma have undergone a fundamental paradigm shift. Targeted therapies and immunomodulatory agents have largely replaced unspecific cytotoxic chemotherapies. These new mechanism-based therapies have demonstrated an improved overall survival in patients with metastatic melanoma and, in a small proportion of patients, even induce long-lasting treatment responses.

The first generation of novel targeted and immunotherapy agents (vemurafenib, dabrafenib, ipilimumab) demonstrated significantly improves response rate and outcomes compared with conventional therapies. Subsequently, a number of ongoing or recently completed phase II or phase III trials testing a new immunotherapies, targeted therapies and combination regimens have yielded noteworthy results. A second generation of effective agents and combination regimens are now available for treatment of advance unresectable or metastatic melanoma.

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

Key words: metastatic melanoma, new therapies

Референце:

1. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v 2.2018. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
2. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013;369 (2): 122-33
3. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer 2016; 63: 201-17.
4. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New 3. Turza K, Dengel LT, Harris RC, et al. Effectiveness of imiquimod limited to dermal melanoma metastases, with simultaneous resistance of subcutaneous metastasis. J Cutan Pathol 2010; 37(1):94-98.

Терапија метастатског меланома у Србији 2015-2018: подаци из Регистра за меланом Интерсекцијског одбора за меланом СЛД

Кандолф-Секуловић Л,[1] Бабовић Н,[2] Николин Б,[3] Врбић С,[4] Радевић Т,[1] Јушкић К,[2] Видовић В,[3] Младеновић С,[4] Мијушковић Ж,[1] Тиодоровић Д,[4] Џодић Р,[2] Новаковић М[5] и чланови Одбора за меланом СЛД

[1] Медицински факултет, Војномедицинска академија, Београд, [2] Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду, [3] Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, [4] Клинички Центар Ниш, Медицински факултет Универзитета у Нишу, [5] Клинички Центар Србије

Увод: Клинички регистар за меланом Одбра за меланом формиран је са циљем да унапреди регистровање пацијената оболелих од меланома, имајући у виду да епидемиолошки регистри често дају непотпуне податке о клиничко-патолошким карактеристикама и протоколима лечења метастатске болести, што је и циљ ове студије.

Методе: Регистар за меланом (е-меланом) је формиран од стране Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекарског друштва, према законској процедури и након дозволе надлежне службе Повереника за информације од јавног значаја и заштиту података о личности. Садржи податке о епидемиолошким варијаблама које су дефинисане уз помоћ епидемиолога Института за јавно здравље "Милан Јовановић Батут", као и детаљне клиничке податке о факторима ризика, иницијалној дијагнози, лечењу и току болести у пет онколошких центара који лече оболеле од меланома.

Резултати: Подаци о дијагностиции и терапији метастатског меланома у периоду од 2015.-2018. су сакупљани и анализирани. Број регистрованих пацијената, подаци о клиничком стадијуму на дијагнози и дијагнози IV стадијума према новој класификацији из 2017. године, дистрибуција оболелих по полу и узрасту биће презентовани. Такође, биће представљени и подаци о примењеној терапији, стопи одговора, преживљавању до прогресије и укупном преживљавању. Поређење података о терапији метастатског меланома пре и после 1. фебруара 2017. године када су вемурафениб и пембролизумаб одобрени за лечење на терет основног здравственог осигурања биће такође анализирано.

Закључак: Анализе из претходних студија и анализа која је у току указује на значај имплементације клиничког регистра у анализи примене препорука из националног водича и примене одговарајуће дијагностике, као и анализу терапијских исхода у циљу унапређења дијагностике и терапије пацијената са метастатским меланом

Treatment of metastatic melanoma in Serbia 2015-2018: Serbian Melanoma Registry data

Kandolf-Sekulović L,[1] Babović N,[2] Nikolin B,[3] Vrbić S,[4] Radević T,[1] Juškić K,[2] Vidović V,[3] Mijušković Ž,[1] Tiodorović D,[4] Džodić R,[2] Novaković M[5] 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 oncology of Vojvodina, Medical faculty University of Novi Sad, [4] Clinical Center Nis, Medical faculty, University of Niš, Medical Faculty University of Belgrade, [5] 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 of metastatic melanoma, 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: Data about the treatment of metastatic melanoma from 2015-2018 were collected and analysed. The data about the number of registered patients, clinical stage at initial diagnosis, clinical stage at diagnosis of distant metastases according to new classification AJCC 2017, age and gender distribution will be presented. Also, data on first and second-line therapy, treatment response rates, progression-free and overall survival will be presented. Differences between preinnovation era and treatment outcomes before and after 1 February 2017 when vemurafenib and pemprolizumab where reimbursed will be discussed.

Conclusion: The results of the previous studies and the data that will be collected in the current analysis point out to the necessity of implementation of national clinical registries for better analysis of treatment patterns.

12. ФОРУМ ЗА ОНКОЛОШКЕ ПАЦИЈЕНТЕ: ИСХРАНА И НАЧИН ЖИВОТА КОД ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД РАКА

12TH ONCOLOGY PATIENTS FORUM: NUTRITION AND LIFESTYLE IN CANCER PATIENTS

Утицај физичке активности на резултате онколошког лечења и квалитет живота пацијената
Драгана Јовићевић, Ана Јовићевић, Светлана Ристић 231

Influence of physical activity on treatment results and quality of life in cancer patients
Dragana Jovicevic, Ana Jovicevic, Svetlana Ristic 232

Релаксација код онколошких пацијената
Светлана Берат 234

Утицај физичке активности на резултате онколошког лечења и квалитет живота пацијената

Драгана Јовићевић, Ана Јовићевић, Светлана Ристић
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Суочити се са дијагнозом малигне болести и лечењем није ни мало лако, јер сама спознаја да особа болује од рака утиче на квалитет живота пацијената, како због физичких симптома тако и психолошких аспеката као што су очекивање смањења животног века. Како број преживелих од рака и даље расте, фокус се све више помера на дугорочно очување квалитета живота код ових пацијената.

Физичка активност током и након третмана карцинома може смањити нежељене ефекте терапије и касне нежељене ефекте лечења. Може смањити ризик од повратка болести и ризик од појаве нове малигне болести. Пацијенти са карциномом суочавају се са симптомима и нежељеним ефектима лечења током терапије, а који могу трајати и након завршетка лечења. Симптоми и нежељени ефекти лечења могу престати одмах након терапије, али могу трајати и данима, седмицама или годинама и могу се прагматично поделити на: смањење густине костију и метастазе, промена телесне тежине, кахексија, лимфедем, периферна неуропатија, бол, умор, поремећаји спавања, депресија, анксиозност, недостатак самопоштовања.

Вежбање је сигурна, не-фармаколошка и економична терапија која може пружити здравствене погодности пацијентима оболелим и преживелим од рака, смањујући симптоме и нежељене ефекте лечења.

Постоји сигуран доказ да вежбање има пресудан утицај на густину костију. Ефекат вежбања на коштану маса је доживотан: вежбање пре пубертталног раста стимулише максималну акумулацију костне масе, вежбање у одраслом добу може стимулисати повећање густине костне масе, док физичка активност код старијих особа може успорити губитак костне масе.

Неколико студија о утицају физичке активности код пацијената оболелих од рака показало је позитивне ефекте тренинга на густину костију. Студија спроведена код пременопаузалних жена које су преживеле рак показала је да аеробни тренинзи јаког интензитета, попут скакања и џогирања у комбинацији са вежбама са отпором утичу на значајно повећање густине костију кичме и кукова. Док студија спроведена код постменопаузалних жена показала је да програми који комбинују вежбе јачег интензитета (џогирање) са вежбама слабијег интензитета (ходање) утичу на очување густине костију.

Вежбање такође има функционални, превентивни и терапеутски значај код појаве лимфедема, са којим се 15,5% пацијената суочава до краја живота. Приближно 50% свих пацијената се током лечења суочи са кахексијом. Не само тумор сам по себи, већ и антинеопластични лекови утичу на кахексију и ометају одржавање нутритивног стања. Вежбање има потенцијалну улогу у превенцији и лечењу кахексије. Заправо, вежбање утиче на запаљење и метаболизам, два главна механизма кахексије карцинома.

60-96% пацијената оболелих од рака жали се на осећај умора за време и/или након лечења. Физичка активност побољшава умор код преживелих од рака.

Физичка активност током и након онколошког лечења побољшава квалитет живота, ојачава мишиће, зглобове и кости, смањује анксиозност и депресију, помаже у одржавању телесне тежине. Важно је помоћи пацијентима да пронађу начине да укључе умерено вежбање у свакодневни живот, без обзира на стадијум болести. Из свега наведеног произилази да се тип, фреквенција и интензитет физичког вежбања могу прописати и надзирати као терапијски програм, као што се то дешава код онколошког лечења (доза лека и трајање лечења).

Кључне речи: онколошко лечење, физичка активност, квалитет живота, пацијенти

Influence of physical activity on treatment results and quality of life in cancer patients

Dragana Jovicevic, Ana Jovicevic, Svetlana Ristic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

The cancer diagnosis and its treatment change forever patients' life and affect their quality of life, due to physical symptoms and psychological aspects

such as the perception of decreased life expectancy. As the number of cancer survivors continues to increase, there is an increasing focus on long-term management of quality of life in these patients.
Physical activity during and after cancer treatment can reduce side effects of therapy and late treatment sequelae. It can reduce the risk for disease recurrence and the risk of new malignant disease.

Cancer patients experience symptoms and adverse effects of treatments that may last even after the end of treatments. Cancer symptoms and adverse effects of cancer therapies can be resolved or persist for days, weeks, or years and they can pragmatically be divided into: bone loss and metastases, changes in body composition, cachexia, lymphedema, peripheral neuropathy, pain, fatigue and sleep disorders, depression, anxiety, low self-esteem.

Exercise is a safe, non-pharmacological and cost-effective therapy that can provide several health benefits in cancer patients and survivors, reducing cancer symptoms and cancer treatment side effects.

There is a consistent body of evidence that exercise has a crucial impact on bone health. The effect of exercise on bone mass is all life-long: exercise prior to the pubertal growth stimulates greater accumulation of peak bone mass, in adults exercise preserves and may stimulate increase in bone mass density and physical activity is capable to reduce bone loss in the elderly[2].

Several studies on physical exercise in cancer patients evidenced a positive effect of impact plus resistance training on bone mass density. High-impact training (such as running and jumping) combined with high-resistance activities are effective in increasing bone mineral density in premenopausal women at the hip and spine level. Exercise programs that mixed impact exercise (such as jogging) with low-impact activity (such as walking) or training that combined impact exercise (such as jumping) with resistance exercises are effective in preserving bone mineral density in postmenopausal women.

Exercise is also a functional preventive and therapeutic strategy to manage lymphedema, the life long complication experienced by about 15,5% of cancer patients.

Approximately 50% of all patients with cancer experience cachexia. Not only cancer disease but also antineoplastic treatments influence cachexia and interfere with the nutritional state maintenance. Exercise has a potential role in preventing and treating cachexia. In fact, exercise influences inflammation and metabolism, the two main mechanisms of cancer cachexia.

Sixty to 96% of (former) cancer patients report complaints of fatigue during and/or after treatment. [4] Physical activity improves fatigue in cancer survivors.

Physical activity during and after cancer treatment improves quality of life, strengthens muscles, joints and bones, reduces anxiety and depression, helps maintaine body weight.

It is important to help patients find ways to include moderate exercise in their everyday life, regardless of the stage of their illness. Related to each specific symptoms, it emerges that type, frequency and intensity of physical exercise could be prescribed and supervised as a therapeutic program, like it occurs for the type of cancer, dose and duration of a drug treatment.

Key words: oncological treatment, physical activity, quality of life, cancer patients

References:

Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments, Martina Ferioli, Giorgio Zauli, Alberto M. Martelli, Marco Vitale**3**, James A. McCubrey, Simona Ultimo, Silvano Capitani and Luca M. Neri

Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Age (Dordr). 2012; 34:1493– 515. https://doi.org/10.1007/s11357-011-9311-8

Almstedt HC, Grote S, Korte JR, Perez Beaudion S, Shoepe TC, Strand S, Tarleton HP. Combined aerobic and resistance training improves bone health of female cancer survivors. Bone Rep. 2016; 5:274–9. https://doi.org/10.1016/j. bonr.2016.09.003.

Bolam KA, Galvao DA, Spry N, Newton RU, Taaffe DR. Ast-induced bone loss in men with prostate cancer: exercise as a potential countermeasure. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012; 15:329–38. https://doi.org/10.1038/ pcan.2012.22.

Impact of physical activity on fatigue and quality of life in people with advanced lung cancer: a randomized controlled trial, H. M. Dhillon1, M. L. Bell, H. P. van der Ploeg, J. D. Turner, M. Kabourakis, L. Spencer, C. Lewis, R. Hui, P. Blinman, S. J. Clarke, M. J. Boyer & J. L. Vardy

Релаксација код онколошких пацијената

Светлана Берат

Институт за онкологију и радиологију

Релаксација представља интегрални део лечења и рехабилитације који се састоји у вољном опуштању делова тела, као и тела у целини а у сврху повољног деловања на психичке структуре и функције личности. Индикације за релаксацију код онколошких пацијената су: мишићна напетост, тонична напетост мишића изазвана појединим цитостатицима, сметње вегетативног нервног система, гастроинтестиналне сметње као последица третмана, контрола бола, стреса, анксиозности и депресије. Циљ

третмана је да се код пацијената повећа свесност о свом телу, постигне максимална мишићна опуштеност и стекну предуслови за емоционално растерећење везано за основну болест.

Литерални подаци указују да оболели од малигних болести у високом проценту применом релаксације током лечења, могу да смање анксиозност и депресију, ублаже нежељене ефекте хемиотерапије, постигну емоционално опуштање које подстиче личну активност пацијената, одбране од спољашњих и унутрашњих негативних садржаја које малигна болест собом носи, постигну контролу над својим здрављем и животом и унапреде укупан квалитет живота (1.2,3.,4.).

Техника релаксације, представља психихолошко и телесно растерећење, чиме је и оправдана примена исте у онкологији.

Кључне речи: релаксација, комплементарне технике, малигна болест, онкологија

Reference:

1. Cheung YL, Molassiotis A, Chang AM. The effect of progressive muscle relaxation training on anxiety and quality of life after stoma surgery in colorectal cancer patients. Psycho-Oncology 2003 Apr-May;12(3):254-266
2. Fernando C. Dimeo et al. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. Supportive Care in Cancer.November 2004, Volume 12, Issue 11, pp 774–779
3. Lyles, J. N., Burish, T. G., Krozely, M. G., & Oldham, R. K. (1982). Efficacy of relaxation training and guided imagery in reducing the aversiveness of cancer chemotherapy. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 50(4), 509-524.
4. Saskia F. A. Duijts et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. Psychooncology. 2011 Feb;20(2):115-26.

УСМЕНЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ ОДАБРАНИХ АПСТРАКАТА
ORAL PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS

Хирушко лечење младих пацијенткиња оболелих од карцинома дојке
Зорка Инић, Милан Жегарац, Момчило Инић, Зоран Козомора, Иван Марковић, Срђан Николић, Александар Мартиновић, Игор Ђуришић Марко Бута, Душица Гавриловић 239

Surgical Treatment of Young Patients with Breast Cancer
Zorka Inić, Milan Žegarac, Momčilo Inić, Zoran Kozomora, Ivan Marković, Srđan Nikolić, Aleksandar Martinović, Igor Đurišić, Marko Buta, Dušica Gavrilović 240

Мултимодални радиолошки приказ секвела и компликација ирадијације дојки у склопу лечења карцинома
Наташа Првуловић Буновић, Драгана Ђилас, Јасмина Бобан, Оливера Иванов, Душанка Тешановић 242

Multimodal radiological imaging of complications and sequelae after breast irradiation during treatment of breast cancer
Nataša Prvulović Bunović, Dragana Đilas, Jasmina Boban, Olivera Ivanov, Dušanka Tešanović 243

Корелација оптерећења тумором и имунофенотипа сентинелског лимфног чвора са статусом лимфних чворова после комплетне дисекције код оболелих од меланома
Рајовић Милица, Петров Ненад, Јовановић Љубиша, Јауковић Љиљана, Радевић Татјана, Мијушковић Жељко, Новаковић Маријан, Степић Ненад, Церовић Снежана, Кандолф Секуловић Лидија 244

Sentinel lymph node tumor burden and immunophenotype and its correlation with non-sentinel lymph node positivity in melanoma patients
Rajovic Milica, Petrov Nenad, Jovanovic Ljubisa, Jaukovic Ljiljana, Radevic Tatjana, Mijuskovic Zeljko, Novakovic Marijan, Stepic Nenad, Cerovic Snezana, Kandolf Sekulovic Lidija 245

Корелација мутационог статуса, клиничко-патолошких карактеристика и фактора ризика код пацијената са метастатским меланомом: анализа 123 пацијената
Татјана Радевић, Стево Јовандић, Зоран Букумирић, Милица Рајовић, Звонко Магић, Жељко Мијушковић, Лидија Кандолф Секуловић 246

Correlation of mutational status, clinicopathological characteristics and risk factors in patients with metastatic melanoma: a single-centre analysis of 123 patients
Tatjana Radević, Stevo Jovandić, Zoran Bukumirić, Milica Rajović, Zvonko Magić, Željko Mijušković, Lidija Kandolf Sekulović 248

Мултимодални приступ у детекцији карцинома непознатог примарног исходишта
Наташа Првуловић Буновић, Александар Рагаји, Милош Вуковић, Јасна Михаиловић 249

Multimodal approach in detection of carcinoma of unknown primary origin
Nataša Prvulović Bunović, Aleksandar Ragaji, Miloš Vuković, Jasna Mihailović 250

Нутритивни статус код болесника са лимфопролиферативним обољењем и његов утицај на прогресију болести и укупно преживљавање
Ђурашиновић В, Вуковић В, Антић Д, Била Ј, Сретеновић А, Михаљевић Б 251

Nutritional status in patients with lymphoid malignancies and its influence on progression free and overall suvival
Đurašinović V, Vuković V, Antić D, Bila J, Sretenovic A, Mihaljevic B 252

Хирушко лечење младих пацијенткиња оболелих од карцинома дојке

Зорка Инић,[1] Милан Жегарац,[1] Момчило Инић,[2] Зоран Козомора,[1] Иван Марковић1, Срђан Николић,[1] Александар Мартиновић,[1] Игор Ђуришић[1] Марко Бута,[1] Душица Гавриловић[1]

1 Институт за Онкологију и радиологију у Србији, Београд; [2] Општа болница „Медикал центар", Београд

Карцином дојке код младих жена (≤40 година) има кумулативни ризик од 0,40-0,45% до 40 година, што чини мање од 7% свих жена са дијагностикованим раком дојке у развијеним земљама. Рак дојке код младих жена има већи морбидитет него код старијих жена и већу стопу фаталног исхода са повећаном ризиком од рецидива како локалног, тако и системског обољења и од смрти. Младе жене дијагностикују се у каснијим стадијумима болести, имају већи проценат трипл негативних и HER2 / неу позитивне болести, и неповољнији исход него старије жене. Последице лечења, укључујући превремену менопаузу и смањени фертилитет, имају далекосежан утицај на ове жене у медицинском и психо-социјалном смислу, па је од пресудног значаја посебан мултимодални приступ у лечењу.

Приближно 5-10% карцинома дојке је везано за мутацију у БРЦА 1 и 2 генима. Наследна предиспозиција је много чешћа код младих жена и може да утиче на одлуке о управљању локалним и системским обољењем. Генско тестирање се саветује као рутина код веома младих жена. У време постављања дијагнозе и присуства високог ризика о скривеној мутацији, генско саветовање и тестирање могу имати значајан утицај на одлуку о врсти хирушког захвата уколико је резултат теста познат пре прве интервенције. Дакле, пацијенткиње под ризиком се могу одлучити за хирушку методу која доводи до смањења ризика карцинома дојке (билатерална

мастектомија, билатерално одстрањивање јајника са јајоводима уз могућност криопрезервације јајних ћелија).

Оптимално локо-регионално лечење након неоадјувантне хемиотерапије и даље је контраверзно, а одлуке би треба доносити независно од животног доба.

Статус наследне мутације требало би да буде саставни део индивидуалног алгоритма о доношењу одлука приликом избора хирушког захвата на дојци.

У 2017. години на Институту је оперисано укупно 73 младе пацијенте који су имали ДЦИС или инвазивни карцином дојке, у највећем проценту са луминал подтипом карцинома дојке.

Код 50.68% је урађена поштедна операција, у 34.25% субкутана мастектомије са примарном реконструкцијом и 15.07% модификована мастектомија по Мадден-у.

Упркос одређеном броју нових проспективних студија чији су фокус младе жена, неопходна су даља истраживања и студије како би се схватила јединствена биологија младих жена са раком дојке и побољшали исходи у овој популацији што наводи о неопходним будућим водичима код наших младих пацијенткиња.

Кључне речи: карцином дојке, младе пацијенткиње, хирушко лечење, генско тестирање

Surgical Treatment of Young Patients with Breast Cancer

Zorka Inić,[1] Milan Žegarac,[1] Momčilo Inić,[2] Zoran Kozomora,[1] Ivan Marković,[1] Srđan Nikolić,[1] Aleksandar Martinović,[1] Igor Đurišić,[1] Marko Buta,[1] Dušica Gavrilović[1]

1 Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; 2 Medical Center General Hospital, Belgrade, Serbia

Breast cancer in young women (≤40 years) has a 0.40–0.45% cumulative risk by 40 years of age, representing less than 7% of all women diagnosed with breast cancer in developed countries. Breast cancer in young women has greater morbidity than in older women and a greater case-fatality rate with increased risk of both local and systemic disease recurrence and death. Young women are diagnosed with more advanced disease, have a greater proportion of triple negative and HER2/neu positive disease and have less fa-

vourable outcome than older women. The consequences of treatments including premature menopause and impaired fertility have far reaching impact for these women both medically and psycho-socially, thus, specific multimodality care is paramount.

About 5-10% of breast cancer is associated with mutations in BRCA1 and 2 genes. The subsequent predisposition is much more common in young women and can affect decisions on managing local and systemic diseases. Gene testing is advised as a routine for very young women. At the time of diagnosis and the presence of a high risk of hidden mutation, genetically counseling and testing can have a significant impact on the decision on the type of surgical procedure if the test result is known before the first intervention. So, the patient is at risk we can decide on a surgical method that leads to a reduction in breast cancer risk (bilateral mastectomy, bilateral salpingo-oophorectomy with the possibility cryopreservation of ovarian cells).

Optimal loco-regional treatment after neoadjuvant chemotherapy is still controversial, and decisions should be made regardless of age.

The status of hereditary mutations should be an integral part of the individual decision-making algorithm when selecting a surgical procedure on the breast.

In 2017, a total of 73 young women with DCIS or invasive breast cancer had surgery at Institute, with the largest percentage of luminal subtypes of breast cancer.

At 50.68% had BCS, in 34.25% subcutaneous mastectomy with primary reconstruction and 15.07% modified Madden mastectomy.

Despite a number of new prospective studies focusing on young women, further research and studies are needed in order to understand the unique biology of young women with breast cancer and improve outcomes in this population, indicating the necessary future guides with our young patients.

Key words: breast cancer, young yatients, surgical treatment, gene testing

References

1. J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, D.M. ParkinEstimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer, Journal international du cancer, 127 (12) (2010), pp. 2893-2917
2. T.H. Keegan, M.C. DeRouen, D.J. Press, A.W. Kurian, C.A. ClarkeOccurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. Breast Cancer Res, 14 (2) (2012), p. R55
3. L.C. Collins, J.D. Marotti, S. Gelber, K. Cole, K. Ruddy, S. Kereakoglow, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 131 (3) (2012), pp. 1061-1066

4. H.A. Azim Jr., S. Michiels, P.L. Bedard, S.K. Singhal, C. Criscitiello, M. Ignatiadis, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. Clin Cancer Res, 18 (5) (2012), pp. 134
5. A.H. Partridge, M.E. Hughes, R.A. Ottesen, Y.N. Wong, S.B. Edge, R.L. Theriault, et al. The effect of age on delay in diagnosis and stage of breast cancer. Oncologist, 17 (6) (2012), pp. 775-782

Мултимодални радиолошки приказ секвела и компликација ирадијације дојки у склопу лечења карцинома

Наташа Првуловић Буновић,[1,3] Драгана Ђилас,[1,3] Јасмина Бобан,[1,3] Оливера Иванов,[2,3] Душанка Тешановић[2,3]

[1] Центар за имиџинг дијагностику, Институт за Онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија; [2] Клиника за радиациону терапију , Институт за Онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија; [3] Медицински факултет, Универзитет Нови Сад, Србија

Увод: карциномом дојки се стандардно лечи хируршки, ирадијацијом, хемо и хормонском терапијом. Ирадијација иако доказано користан вид лечења, са собом носи висок ризик од компликација. Радијацијом индуковане секвеле и компликације се групишу на: ране-унутар 4 недеље од завршене терапије, интермедијерне-од навршеног месеца до више година од зрачне терапије и касне- настају 10 година након терапије.

Циљ: приказати мултимодалну радиолошку презентацију (УЗ, мамографија, ЦТ и МР) најчешћих и типичних секвела и компликација ирадијације, зависно од времена протеклог од завршетка терапије и потенцијалне диференцијалне дијагнозе.

Материјал и методе: на ИО Војводине, у Центру за имиџинг дијагностику све пацијенткиње су радиолошки праћене савременим имиџинг методама. Унутар 6 месеци од ирадијације први преглед дојки након ирадијације је обавезно ултрасонографски. Мамографија и/или МРМ у дијагностичком алгоритму су коришћене 6 месеци од завршене ирадијације. Зависно од тегоба пацијенткиња или лабораторијских налаза евалуирају се структуре торакса помоћу ЦТ-а/или МР-а, а за локо-регионални налаз користили смо: ултрасонографију, мамографију и МР мамографију.

Резултати: Најчешће уочене и карактеристичне ране секвеле ирадијације мултимодалним радиолошким приступом су биле следеће (што илуструје-

мо типичним снимцима у прилогу): едем, појава дистрофичних калцификата, масна некроза, пнеумонија, плеурана ефузија. Фиброза озрачене дојке, атрофија гландуларног ткива, плућна фиброза, болести перикарда, радијациона мијелопатија и фрактура ребара, су биле најчеше интремедијерне секвеле, док су кардиомиопатије и секундарни малигнитети – касне секвеле и компликације ирадијације.

Закључак: Неопходно је познавање секвела и компликација ирадијације у третману рака дојке, како би се олакшало праћње, редуковао број непотребних контролних прегледа и биопсија и елиминисао непотребан стрес код ових пацијенткиња.

Кључне речи: ирадијација карцинома дојке, секвеле ирадијације, мултимодални имиџинг

Multimodal radiological imaging of complications and sequelae after breast irradiation during treatment of breast cancer

Nataša Prvulović Bunović,[1,3] Dragana Đilas,[1,3] Jasmina Boban,[1,3] Olivera Ivanov,[2,3] Dušanka Tešanović,[2,3]

[1] Diagnostic Imaging Centre, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [2] Clinic for Radiotherapy, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [3] Medical Faculty, University of Novi Sad

Introduction: Treatment of breast cancer consists of surgery, irradiation, chemo- and hormone therapy. Irradation represents effective treatment, however associated with high risk of complications. Radiation-induced complications are divided into: early – during the first 4 weeks after completion of radiation therapy, intermediate – from one month to several years after completion and late – 10 and more years after completion of the treatment.

Aim: To present multimodal radiological imaging (ultrasound (US), mammography (MMG), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRM)) of the most common radiation-induced complications, depending on the moment of occurrence and potential differential diagnoses.

Material and methods: Patients were monitored using modern radiological modalities at Diagnostic Imaging Centre, Oncology Institute of Vojvodina. The first examination after completion of irradiation is performed in the first 6

months, using US. MMG/MRM were used in diagnostic algorithm 6 months after irradiation. CT and MR are used for the evaluation of thorax structures, depending on the patients' symptoms and laboratory findings. For the loco-regional evaluation we used US, MMG and/or MRM.

Results: The most common and characteristic radiation-induced injuries that we observed using multimodal radiological imaging (illustrated with figures) were: edema, dystrophic calcifications, fat necrosis, pneumonia, pleural effusion. Fibrosis, atrophy of the glandular tissue, lung fibrosis, pericardial fibrosis, radiation myelopathy and rib fractures were the most common intermediate, while cardiomyopathies and secondary malignancies were the most common late complications.

Conclusion: Being familiar with radiation-induced complications and sequelae in the treatment of breast cancer is necessary for the reduction of unnecessary follow up and biopsies, and for the elimination of the anxiety in these patients.

Key words: breast cancer irradiation, sequelae of irradiation, diagnostic imaging

Корелација оптерећења тумором и имунофенотипа сентинелског лимфног чвора са статусом лимфних чворова после комплетне дисекције код оболелих од меланома

Рајовић Милица, Петров Ненад, Јовановић Љубиша, Јауковић Љиљана, Радевић Татјана, Мијушковић Жељко, Новаковић Маријан, Степић Ненад, Церовић Снежана, Кандолф Секуловић Лидија

Медицински факултет, Војномедицинска академија, Београд

Увод: На основу резултата међународне проспективне радномизоване конторлисане студије (енгл. MSLT-2) утврђено је да комплетна дисекција не продужава преживљавање пацијената оболелих од меланома, али доводи до боље регионалне контроле болести.

Циљ: Анализирано је оптерећење и имунофенотип сентинелског лимфног чвора (СЛЧ) тумором и њихова корелација са статусом лимфних чворова после комплетне дисекције (тзв. не-сентинелски лимфни чворови, НСЛЧ).

Методе: У периоду од 2011-2016 обављене су биопсије СЛЧ код 337 пацијената; код 63 (19,5%) је дијагностикован позитиван СЛЧ; код 23/63 (36,5%) де-

тектоване су метастазе у лимфним чворовима после комплетне дисекције. Код 46 пацијената, оптерећење тумором је процењивано Ротердам (максимални пречник метастазе) и Девар (локацијски) критеријумима и класификацијом по Старцу (дубина инвазије), а испитивана је и експресија FoxP3 , CD4 и CD8. Фишеров тест тачности је урађен за категоричне податке, т-тест за континуиране податке, ($p<0.05$ се сматра значајним).

Резултати: Субкапсуларна локализација ($p = 0,007$) и дубина инвазије ≤3 μm ($p = 0.08$) се чешће налазе код пацијената без метастаза у комплетној дисекцији. Интратуморална и перитуморска експресија FoxP3 пронађена је код 75% болесника са позитивним НСЛЧ. Присуство интратуморских CD4 и CD8 лимфоцита детектовано је код 60 % позитивних не-СЛЧ, док корелација са перитуморком експресијом није утврђена.

Закључак: Оптерећење тумором, перитуморска и интратуморска експресија FoxP3 и интратуморска експресија CD4 и CD8 су у позитивној корелацији са појавом метастаза после комплетне дисекције лимфног басена код оболелих од меланома са налазом метастаза у лимфном чвору стражару. Ови параметри би могли да утичу на одлуку о комплетној дисекцији после налаза метастаза у лимфном чвору стражару, али су потребна додатна истраживања у смислу утицаја на преживљавање.

Кључне речи: сентинел, имунофенотип, антитела, оптерећење тумором

Sentinel lymph node tumor burden and immunophenotype and its correlation with non-sentinel lymph node positivity in melanoma patients

Rajovic Milica, Petrov Nenad, Jovanovic Ljubisa, Jaukovic Ljiljana, Radevic Tatjana, Mijuskovic Zeljko, Novakovic Marijan, Stepic Nenad, Cerovic Snezana, Kandolf Sekulovic Lidija

Military Medical Academy, Belgrade

Introduction: According the MSLT-II trial overall survival was not improved with complete lymph node dissection (CLND) but regional control of disease was improved.

Goal: goal is to find parameters that could be used for selection of patients that could still benefit from CLND. In this study, sentinel tumor burden and expression of FOXP3, CD4, CD8 and their correlation with non-sentinel lymph node (NSLN) involvement were analyzed.

Methods: SLN biopsy was performed from 2011-2016 in 337 patients. In 63 (19.5%) SLN involvement was diagnosed and in 23/63 (36.5%) further involvement in NSLN was found. In 46 patients SLN tumor burden was evaluated by Rotterdam (maximum diameter of metastasis in SLN), Dewar (localization) criteria and Starz (depth of invasion) classification, as well as expression of FoxP3, CD4 and CD8. These parameters were correlated with the outcome of CLND. Fisher's exact test was done for categorical data, t-test for continuous data, ($p<0.05$ was considered significant).

Results: NSLN involvement was in correlation with localization of metastasis in SLN (Dewar) and depth of invasion (Starz). Subcapsular localization ($p=0.007$) and depth of invasion ≥3 um ($p=0.08$) found more frequently in NSLN negative patients. Intratumoral and peritumoral FoxP3 expression was found in 75% of involved NSLN. The presence of intratumoral CD4 and CD8 lymphocytes was found in 60%, while there was no correlation found for peritumoral CD4 and CD8 expression.

Conclusion: NSLN involvement is more frequent in patients with higher SLN tumor burden. Also, peritumoral and intratumoral expression of FoxP3 and intratumoral CD4 and CD8 expression is more frequently found in involved NSLN.

Key words: sentinel, immunophenotype, antibodys, tumor burden

Корелација мутационог статуса, клиничко-патолошких карактеристика и фактора ризика код пацијената са метастатским меланомом: анализа 123 пацијената

Татјана Радевић,[1] Стево Јовандић,[2] Зоран Букумирић,[3] Милица Рајовић,[4] Звонко Магић,[2] Жељко Мијушковић,[1] Лидија Кандолф Секуловић[1]

[1] Клиника за кожне и полне болести, Медицински факултет, Војномедицинска академија, Универзитет одбране, Београд, Србија; [2] Институт за медицинска истраживања, Одсек молекуларне генетике, Војномедицинска академија, Београд, Србија; [3] Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија; [4] Клиника за пластичну и реконструктивну хирургију, Војномедицинска академија, Београд, Србија

Увод: БРАФ и НРАС су најчешће генетске алтерације у метастатском меланому. Приближно 50% меланома настаје на кожи која је интермитентно

али интензивно изложена УВ зрачењу које индукује БРАФ мутацију. Мутациони статус је само у једној студији анализиран са клиничко-патолошким карактеристикама и факторима ризика која је показала везу између БРАФ мутације која се јавља код особа млађе животне доби, са фототипом коже I или II, који су интермитентно, периодично али интензивно изложени УВ зрачењу током летњих месеци као и већим бројем меланоцитних невуса.

Материјал и методе: Подаци о клиничко-патолошким каратеристикама и факторима ризика добијени су из болничког регистра.

У периоду 2009-2016 године дијагностиковано је 123 пацијената са кутаним метастатским меланомом у четвртом стадијуму болести код којих је real-time PCR (Applied Biosystems, USA) детектована мутација у БРАФ гену на позицији В 600 Е и НРАС мутација на егзону 2 и 3. Мутације у БРАФ и НРАС гену корелиране су са клиничким и патолошким карактеристикама примарног тумора. Пацијенти су попуњавали стандардизовани упитник и прегледани од стране дерматолога ради објективне процене њихових фенотипских карактеристика.

Резултати: Мутације у БРАФ (егзону 15) и НРАС (егзон 2 и 3) гену су детектоване код 71/123 (58,5%) и 8/51 (15,7%) пацијената са метастатским меланомом, респективно.

БРАФ мутације корелирају са млађом животном доби на иницијалној дијагнози ($p<0,001$). БРАФ мутирани меланоми настају на интермитентно изложеним деловима коже ($p=0.011$) и пацијенти имају мању дебљину тумора по Бреслоу ($p=0.041$). Наши резултати потврђују да нема значајне удруженост БРАФ и НРАС мутација са полом, хистолошким субтипом тумора, присуством улцерације, бројем митоза, фототипом коже, бојом очију, бројем меланоцитних невуса, присуством соларног лентига и актиничних кератоза, личне и породичне анамнезе о постојању меланома, опекотинама и коришћењу соларијума.

Закључак: Према нашим сазнањима, ограничени су подаци везани за факторе ризика у Југоисточној Европи.

Мутације у БРАФ гену корелирају са млађим узрастом, мањом дебљином тумора и локализацијом на кожи која је интермитентно изложена УВ зрачењу. Остали анализирани параметри нису у корелацији са мутационим статусом.

Correlation of mutational status, clinicopathological characteristics and risk factors in patients with metastatic melanoma: a single-centre analysis of 123 patients

Tatjana Radević,[1] Stevo Jovandić,[2] Zoran Bukumirić,[3] Milica Rajović,[4] Zvonko Magić,[2] Željko Mijušković,[1] Lidija Kandolf Sekulović[1]

[1] Department of Dermatology, School of Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; [2] Institute of Medical Research,Section for Molecular Genetics,Military Medical Academy,Belgrade, Serbia; [3] Institute for Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University in Belgrade, Serbia; [4] Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Introduction & Objectives: The most commonly found genetic alterations in metastatic melanoma are BRAF and NRAS mutations. Approximately 50% of melanoma arising from intermittently sun-exposed areas harbor activating BRAF mutations. Only one study analyzed mutation status with clinicopathological features and risk factors and showed a positive correlation between activating BRAF mutation and young age, intermittently UV exposure, Fitzpatrick skin type I or II as well as the number of melanocytic naevi.

Materials & Methods: Clinicopathological data and data about risk factors for melanoma were retrieved from the hospital registry. The 123 patients were diagnosed with stage IV cutaneous metastatic melanoma from 2009-2016 and their BRAF and NRAS mutation status was determined by real-time PCR (Applied Biosystems, USA). The mutations in BRAF and NRAS genes were correlated with clinical and pathologic features of the primary tumors. A standardized questionnaire was administered to patients who are also examined by dermatologist for objective assessment their phenotypic characteristics.

Results: Mutations in BRAF (exon 15) and NRAS (exon 2 and 3) were identified in 71/123 (58,5%) and 8/51 (15,7%) patients with metastatic melanoma, respectively. BRAF mutations were associated with younger age at primary diagnosis ($p<0,001$). BRAF-mutated melanomas developed in intermittently sun-exposed areas ($p=0.011$), and patients had significantly thinner tumors ($p=0.041$). Our results confirm there is no significant association between BRAF and NRAS mutations with gender, histological subtype, presens of ulceration and mitotic rate, skin phototype, eyes color, number of melanocytic naevi, presence of solar lentigo and actinic keratosis, familiar and personal history of melanoma, sun burns and tanning beds use.

Conclusions: To the our knowledge, limited data are available from South European populations concerning risk factors for melanoma. Mutations of the BRAF gene are correlated with younger age, thinner tumor thickness and a tumour location in intermittently UV-exposed skin. Other analized parameters are not in correlation with mutation status.

Мултимодални приступ у детекцији карцинома непознатог примарног исходишта

Наташа Првуловић Буновић,[1,3] Александар Рагаји, Милош Вуковић, Јасна Михаиловић[2,3]

[1] Центар за имиџинг дијагностику, Институт за Онкологију Војводине, Србија; [2] Центар за нуклеарну медицину, Институт за Онкологију Војводине, Србија; [3] Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Србија

Увод: Карциноми непознатог примарног исходишта (carcinoma of unknown primary origin, ЦУП) чине 3-5% свих малигнитета. Поред немогућности да детектујемо основни патолошки процес, појава генерализованих и често некаратеристичних метастаза чини ову патологију рефрактарном на терапију и повезана је са лошим исходом. Обрада пацијената са ЦУП представља дијагностички изазов, носи са собом бројне имиџинг процедуре, биопсије и патохистолошке евалуације. Стандард у имиџингу ових пацијената чини ПЕТ-ЦТ, који по правилу долази након мултиплих УЗ/ЦТ/МР прегледа.

Циљ: Циљ нашег рада је приказ карактеристичних ПЕТ-ЦТ томограма у корелацији са осталим примењеним модалитетима савремене дијагностике и истицање значаја ПЕТ-ЦТ-а код пацијената са ЦУП.

Методе: На ИО Војводине у периоду од 3 године (2015-2017.) на ПЕТ-ЦТ-у ЦУП је била упутна дијагноза у 18% прегледаних пацијената, код којих је у трећине (32.8%) ова дијагностика показала примарану болест. Овим радом приказујемо 5 карактеристичних ПЕТ-ЦТ налаза код пацијената са дијагнозом ЦУП. Приказаћемо три пацијента са изолованом медијастиналном лимфаденомегалијом, пацијента са изолованом цервикалном лимфаденомегалијом, као и пацијента са генерализованом лимфаденомегалијом.

Резултати: Након ПЕТ-ЦТ-а и корелације са осталим дијагностичким модалитетима код три (3/5) посматрана пацијента (једног са генерализованом лимфаденомегалијом и два са медијастиналном лимфаденомегалијом)

ПЕТ-ЦТ није визуализовао основни малигни процес. У преостала два (2/5) приказана пацијента примарни процес је био јасно детектован на ПЕТ-ЦТ-у, показана је патолошка вредност преузимања ФДГ у морфолошки дискретно детектабилним лезијама, где је код пацијента са цервикалном лимфаденомегалијом процес детектован у ларингсу, а код пацијента са медијастиналном лимфаденомегалијом доказан је карцином бронха.

Закључак: ЦУП представљају изазов у дијагностици јер чине групу некарактеристичне патологије, где трагање за примарним жариштем често изостане и поред примене савремене имиџинг дијагностике од које се по својој сензитивности и специфичности као најпоузданија издваја ПЕТ-ЦТ дијагностика.

Кључне речи: карцином непознатог примарног исходишта, дијагностика, ПЕТ-ЦТ

Multimodal approach in detection of carcinoma of unknown primary origin

Nataša Prvulović Bunović,[1,2] Aleksandar Ragaji, Miloš Vuković, Jasna Mihailović[2,3]

[1] Diagnostic Imaging Centre, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [2] Centre for Nuclear Medicine, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [3] Medical Faculty, University of Novi Sad, Serbia

Introduction: Carcinoma of unknown primary origin (CUP) comprises approximately 3-5% of all malignancies. In addition to the inability to detect the underlying pathological process, the appearance of generalized and often non-characteristic metastases makes this pathology refractory to therapy and is associated with a poor outcome. Treatment of patients with CUP represents a diagnostic challenge, requires a number of imaging procedures, biopsies and pathohistological evaluations. Standard in the imaging of these patients is PET-CT, which usually comes after multiple US/CT/MR examinations.

Purpose: The aim of our work is to present the characteristic PET-CT tomograms in correlation with other applied modalities of modern diagnostics and the importance of PET-CT in patients with CUP.

Methods: At the IO of Vojvodina in the period of 3 years (2015-2017), on the PET-CT scanner the CUP was a referral diagnosis in 18% of examined patients, in which in the third of them (32.8%) this diagnostic modality showed primary

illness. This paper presents five characteristic PET-CT findings in patients diagnosed with CUP. We will show three patients with isolated mediastinal lymphadenomegaly, a patient with isolated cervical lymphadenomegaly and a patient with generalized lymphadenomegaly.

Results: After PET-CT and correlation with other diagnostic modalities in three (3/5) patients (one with generalized and two with mediastinal lymphadenomegaly) PET-CT didn't visualize the underlying malignant process. In the remaining two (2/5) patients, the primary process was clearly detected on PET-CT. The pathological value of FDG uptake was shown in morphologically discrete detectable lesions, where in the patient with cervical lymphadenomegaly primary process was detected in the larynx and in the patient with a mediastinal lymphadenomegaly it was proven to be from a bronchial carcinoma.

Conclusion: CUP represent a challenge in diagnostics, because it is a group of non-characteristic pathology. Despite the use of modern diagnostic imaging the search for primary focus is often absent. PET-CT imaging stands out as the most reliable in its sensitivity and specificity in detecting primary focus in CUP.

Key words: carcinoma of unknown primary origin, imaging, PET-CT

Нутритивни статус код болесника са лимфопролиферативним обољењем и његов утицај на прогресију болести и укупно преживљавање

Ђурашиновић В,[1,2] Вуковић В,[1] Антић Д,[1,2] Била Ј,[1,2] Сретеновић А[1], Михаљевић Б[1,2]

[1] Клиника за хематологију , Клинички центар Србије, Београд;
[2] Медицински факултет, Универзитет у Београду

Циљ: Одредити нутритивни статус на почетку лечења хемио- или имунохемиотерапијом код болесника са лимфопролиферативним обољењем. Утврдити утицај нутритивног статуса на време до прогресије болести и укупно преживљавање.

Методологија: Овом студијом анализирано је 133 болесника, 64 Ж/69 М, просечне старости 58 (18-84) година, лечених и праћених на Клиници за хематологију КЦС у периоду од јануара 2014. до јуна 2018. Испитивано је

70(52,6%) болесника са дифузним Б крупноћелијким лимфом (ДБКЛ), 22 (16,5%) са Хоџкиновом болешћу (ХЛ), 21 (15,8%) са хроничном лимфоцитном леукемијом (ХЛЛ) и 20 (15%) са фоликуларним лимфомом. Демографски подаци, подаци о типу лимфопролиферативне болести и антропометријским мерама добијени су из историја болести. Нутритивни статус процењиван је на основу „боди мас индекса" (БМИ), упитника за нутритивни скрининг НРС 2002. Током праћења од значаја је била прогресија болести и укупно преживљавање. Медијана праћења болесника је била 40 месеци.

Резултати: Просечна вредности БМИ била је 25 (16,6-38,9) кг/м2, и није се разликовала између групама болесника (АНОВА, п = 0,12). Користећи НРС2002 ≥ 4 процењено је да је 42(31,6%) болесника потхрањено, и то највише у групи са ХЛ 9(41%)болесника, п=0,03. У групи болесника који су потхрањени у односу на оне у ризику или уредног нутритивног статуса на почетку лечења нађено је да постоји статистички значајна разлика (Лог ранк, п=0.04) у времену до прогресије болести, као и у укупном преживљавању (Лог ранк, п=0.015).

Закључак: Процена нутритивног статуса пре започињања лечења представља један од битних предиктора времена до прогресије болести и укупног преживљавања у испитиваној групи болесника.

кључне речи: нутритивни статус, лимфоми

Nutritional status in patients with lymphoid malignancies and its influence on progression free and overall suvival

Đurašinović V,[1,2] Vuković V,[1] Antić D,[1,2] Bila J,[1,2] Sretenovic A,[1] Mihaljevic B[1,2]

[1] Clinic for hematology, Clical center of Serbia; [2] Faculty of medicine, University of Belgrade

Aim: To assess nutritional status at the beggining of tratment with chemo- and immunochemotherapy in patients with lymphoid malignancies. To determine influence of nutritional status on progression free and overall survival.

Metodology: We have analysed 133 patients, 64f/69m, mean age 58(18-84) years, treated and followed at the Clinic for hematology, Clinical center of Serbia from january 2014. til jun 2018. Data of 70(52,6%) patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), 22 (16,5%) with Hodgkins disease (HL), 21 (15,8%)

with chronic lymphocitic leukemia (CLL) and 20 (15%) with follicular lymphoma. Demographic data, data about disease and antropometric parameters were taken from medical history. Nutritional status was assessed using „body mass index" (BMI) and NRS 2002. During follow up patients were followed for progression free (PFS) and overall survival (OS). Median follow up was 40 months.

Results: Mean BMI was 25(16,6-38,9)kg/m2, and there were no difference between groups of patients (ANOVA, p=0,12) . Using cut off NRS2002≥4 we have found that 42(31,6%) patients are malnurished , predominantly in group with HL 9(41%), p=0,03. Malnurished patients had statisticaly significantly shorter PFS than other (Log rank, p=0.04), also shorter OS (Log rank, p=0.015).

Conclusion: Nutritinal status assessment before tratment is one of the important predictor for PFS and OS in analysed group of patients.

Key words: nutritionla status, lymphoma

ИЗЛОЖБА ПОСТЕРА
POSTER EXIBITION

Статистичка студија кожног меланома у Клиничком Центру Србије
Јелена Јеремић, Марко Јовић, Драгана Петровић Поповић, Анђела Димкић, Марина Стојановић, Милан Јовановић, Маријан Новаковић 257

A statistical study of cutaneous melanoma in the Clinical Centre of Serbia
Jelena Jeremić, Marko Jović, Dragana Petrović Popović, Anđela Dimkić, Marina Stojanović, Milan Jovanović, Marijan Novaković 258

Базоцелуларни карцином главе. Ретроспективна студија непотпуно ексцидираних тумора код 683 случајева
Анђела Димкић Миленковић, Марко Јовић, Јелена Јеремић, Милан Јовановић 259

Basal Cell Carcinoma of the Head. Retrospective study of incompletely excised 683 cases
Andjela Dimkić Milenković, Marko Jović, Jelena Jeremić, Milan Jovanović..... 260

Бенефит за пацијента при метастазектомија мета промена на јетри у истом акту код примарног карцинома колона
Срђан Ђорђев, Вук Милутиновић, Слободан Симовић, Никола Доловац, Валерују Пинтор..... 261

Benefit for the patient in the metastasectomy of the metastasis of the liver in the same act in primary colon carcinoma
Srdjan Djordjev, Vuk Milutinovic, Slobodan Simovic, Nikola Dolovac, Valeri Pintor 262

Са LHRH Agonist-ом до дечијег плача
Коста З. Здравковић, Анђелка Стошић, Јелена Здравковић 263

With GnRH Agonist to children cry
Kosta Z. Zdravkovic, Andjelka Stosic, Jelena Zdravkovic 264

Корелација хпв и колпоскопских налаза у скринингу у Беранама
Светлана Балаћ; Анђела Ђукић 264

Статистичка студија кожног меланома у Клиничком Центру Србије

Јелена Јеремић, Марко Јовић, Драгана Петровић Поповић, Анђела Димкић, Марина Стојановић, Милан Јовановић, Маријан Новаковић

Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички Центар Србије

Увод. Кожни меланом је најчешћи тип меланома, и чини укупно 90% свих меланома. Преживљавање пацијената са дијагнозом меланома је и дање ниско, а меланом важи за малигну болест са најлошијом прогнозом. Инциденца меланома се разликује између земаља Европе, од 25,8% у Швајцарској до 1,3% у Албанији на 100000 Европљана (ЕУКАН 2012). У овој студији, представљамо епидемиолошке и клиничко- патолошке карактеристике меланома у Клиничком Центру Србије.

Материјал и метод. Анализирали смо 201 пацијента са дијагнозом кожног меланома, која је дијагностикована и лечена на Клиници за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клиничког Центра Србије, у периоду од 2014 до 2016 године. Епидемиолошке и клиничко- патолошке карактеристике су сакупљене из болничког регистра података. Анализирали смо корелацију између година и пола пацијента, дебљине меланома и стадијума болести.

Резултати. Најчешће заступљен тип меланома је суперфицијални код 138 (68.7%) пацијената. Нодуларни тип је био присутан код 31 (15,4%) пацијената, док је лентигинозни тип био засупљен код 21(10.4%) пацијената.

Просечна дебљина меланома је износила 2,29 мм (0,1-23,3 мм). Улцерације су биле заступљене код 45 (22,4%) пацијената. Микросателити су били присутни код 7 (3,5%) пацијената, а 4 (16,9%) пацијената је имало удаљене метастазе.

Најчешћа локализација је била торакс, код 40,8% пацијента, затим доњи екстремитети код 18,4% и горњи екстремитети код 16,9% пацијената.

Закључак. Меланом чини мање од 1% кожних малигних тумора, али са највећом стопом смртности пацијената.

Кључне речи: меланом, статистичка студија, епидемиологија, клиничко-патолошке карактеристике

A statistical study of cutaneous melanoma in the Clinical Centre of Serbia

Jelena Jeremić, Marko Jović, Dragana Petrović Popović, Anđela Dimkić, Marina Stojanović, Milan Jovanović, Marijan Novaković

Clinic for burns, plastic and reconstructive surgery, Clinical Center Serbia

Background. Cutaneous melanoma is by far the most common melanoma subtype, accounting for in excess of 90% of cases of melanoma. The survival rate of patients with malignant melanoma is still low, and at present malignant melanoma remains a disease associated with one of the poorest prognoses. Incidence rates across Europe vary greatly, between 25.8% in Switzerland and 1.3% in Albania for 100 000 Europeans (EUCAN 2012). In this study, we report epidemiological and clinico-pathological characteristics of melanoma in the Clinical Centre of Serbia.

Material and methods. We analyzed a total of 201 cases of cutaneous malignant melanoma who were diagnosed and treated at the Clinic for burns, plastic and reconstructive surgery, Clinical Centre Serbia, from 2014 to 2016. Epidemiological and clinic-pathological data were obtained from the hospital based registry. We analysed a correlation between patent age, gender, melanoma thicknes and stage of the disease.

Results. The most observed type of melanoma was superficial spreading melanoma that was seen in 138 (68.7%) patients. Nodular melanoma was seen in 31 (15.4) patients, while lentigo maligna was present in 21 (10.4%) patients.

Average Breslow's thikness was 2.29mm (0.1-23.3mm). Ulcerations were seen in 45 (22.4%) patients with melanoma. Microsatelites were seen in 7 (3.5) patients and 4 (2%) patients had metastases.

The most frequent site of melanoma was thorax (40.8%), following lower extremities (18.4%) and upper extremities (16.9%).

Conclusion. Melanoma accounts for less than one percent of skin cancer cases, but the majority of skin cancer deaths.

Key words: melanoma, statistical study, epidemiology, clinico-pathological characteristics

References

1. Guy GP Jr., Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Vital signs: Melanoma incidence and mortality trends and projections – United States, 1982–2030. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(21):591–6.
2. Filippi AR, Fava P, Badellino S, Astrua C, Ricardi U, Quaglino P. Radiotherapy and immune checkpoints inhibitors for advanced melanoma. Radiother Oncol. 2016;120(1):1–12.
3. Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, Gershenwald JE. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: The time is now. CA Cancer J Clin.2016
4. Guy GP Jr., Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. Am J Prev Med. 2015;48(2):183–7.
5. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: Projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. J Investig Dermatol. 2016;136(6):1161–71.

Базоцелуларни карцином главе. Ретроспективна студија непотпуно ексцидираних тумора код 683 случајева

Анђела Димкић Миленковић, Марко Јовић, Јелена Јеремић, Милан Јовановић

Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички Центар Србије, Београд,

Увод. Базоцелуларни карцином (БЦЦ) је најчешћи тип карцинома коже широм света. Главни циљ ексцизије хируршким путем је уклањање тумора уз пратећу хистолошку потврду чистих маргина. Стопа пријављених случајева непотпуно ексцидираних БЦЦ-а доста варира, од 5-25%, у центрима широм света.

Циљ ове ретроспективне студије је био да се процени стопа непотпуно ексцидираних БЦЦ-а на глави као и испитивање фактора који су у вези са истим.

Методе. У овој ретроспективној моноцентричној студији испитивано је укупно 594 пацијената са 683 узастопних лезија. Они су били подвргнути ексцизији БЦЦ главе у нашој Клиници од маја 2017. до маја 2018. године, од чега

су 102 лезије непотпуно ексидиране. Старост, пол, локализација као и хистопатолошки подтип тумора су ретроспективно анализирани.

Резултати. Од укупно 683 непотпуно су ексцидиране 102 лезије. Укупна стопа непотпуно ексцидираних је била 14,93%. Према нашим резултатима, лице је имало највећу инциденцу непотпуно ексцидираних БЦЦ са највећим процентом јављања на носу (37,25%), образу (15,68%) и темпоралној регији (9,8%). Ови подаци су статистички значајни. Хистопатолошки подтип је био инфилтративан (28,45%) и нодуло-инфилтративан (24,39%). Просечна старост код пацијената са непотпуном ексцизијом била је 68,4 година. Није било статистички значајне разлике између мушкараца (56,86%) и жена (43,13%).

Закључак. Стопе непотпуно ексцидираних тумора верификованих путем патохистолошких извештаја су у складу са студијама у постојећој литератури и у значајној су корелацији са локализацијом тумора на лицу, посебно на носу као и инфилтративним и нодуларно-инфилтративним хистолошким подтповима тумора.

кључне речи: базоцелуларни карцином, некомплетна ексцизија, глава и врат

Basal Cell Carcinoma of the Head. Retrospective study of incompletely excised 683 cases

Andjela Dimkić Milenković, Marko Jović, Jelena Jeremić, Milan Jovanović

Clinic for burns, plastic and reconstructive surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction. Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer worldwide. The main goal of the surgical excision is to eradicate the tumour with the following histological confirmation of tumour-free surgical margins. The reported rate of cases with incomplete excision of BCC varies widely, 5-25%, among centres around the world.

Aim. The aim of this retrospective study is to evaluate the rate of incompletely excised BCCs of the head region as well as factors related to related to incomplete excision.

Methods. In this retrospective monocentric study, total of 594 patients with 683 consecutive lesions were evaluated. They surgically excised BCC of the

head region, between May 2017 and May 2018 in our clinic of which 102 were incompletely removed. Age, sex, tumour localization and histopathological subtype of tumour were retrospectively analyzed.

Results. Incomplete excisions occured in 102 of excised 683 lesions. The overall rate of incomplete excision was 14,93%. According to our findings, facial sites had the highest BCC incidence with peak rates seen on the nose (37,25%), cheek (15,68%), and temporal area (9,8%). This data are statistically significant. Histopathological subtype was mainly infiltrative (28,45%) and nodulo-infiltrative (24,39%). Mean age in patients with incomplete excision was 68,4 years. There was no statistically significant difference between men (56,86 %) and women (43,13%).

Conclusion. Pathologically reported incomplete excision rates were comparable with other studies in the current literature and significantly associated with the location on the face, particularly on the nose and with infiltrative and nodular-infiltrative histologic types.

Keywords: basal cell carcinoma, incomplete excision, head and neck

Бенефит за пацијента при метастазектомија мета промена на јетри у истом акту код примарног карцинома колона

Срђан Ђорђев,[1] Вук Милутиновић,[2] Слободан Симовић,[1] Никола Доловац,[1] Валерују Пинтор[1]

Општа Болница Вршац: [1] Служба опште хирургије, [2] Служба патологије

Увод: Карцином колона представља један од најчешћих карцинома по учесталости и чешће се јавља код особа старијих од 60 година.

Просечно 15% пацијената у моменту постављања дијагнозе има метастазе и најчешће се налазе у регионалним лимфним чворовима, јетри и плућима.

Метастазе на јетри код карцинома колона често се у тренутку постављања дијагнозе не могу комплетно хируршки одстранити. Доказано је да је петогодишње преживљавање болесника код којих су оперисане метастазе на јетри скоро 50%.

Методологија: Анализирана је медицинска документација пацијента ТЈ старог 71 годину који се јавио са ХП верификованим карциномом сигмо-

идног дела колона. Преоперативно урађена колоноскопија, РТГ абдомена и грудног коша, УЗ и ЦТ абдомена где нису уочене метастатске промене на јетри нити било којем другом органу.

Интраоперативно нађена мета промена на левом лобусу јетре око 4 цм у пречнику и поред ресекције дебелог црева урађена метастазектомија у истом акту.

Седмог дана по операцији пацијент отпуштен кући, 14 дана скинути конци. Јавио се у онколошки диспанзер и након тога представљен конзилијуму те ординирана даља терапија.

Циљ рада је да се на основу постоперативних параметара и стања пацијента увиди бенефити операције у једном акту.

Закључак: Метастазектомија у истом акту са ресекцијом карцинома дебелог црева представља бенефит за пацијента јер је подвргнум једној операцији.

Кључне речи: карцином дебелог црева, метастазе, јетра.

Benefit for the patient in the metastasectomy of the metastasis of the liver in the same act in primary colon carcinoma

Srdjan Djordjev,[1] Vuk Milutinovic,[2] Slobodan Simovic,[1] Nikola Dolovac,[1] Valeri Pintor[1]

General Hospital „Vrsac", Vrsac: [1] Department of General Surgery, [2] Depart. of patology

Introduction: Carcinoma of the colon is one of the most common carcinoma by frequency and more often in people older than 60 years.

An average of 15% of patients at the time of diagnosis have metastases and are most commonly found in regional lymph nodes, liver and lungs.

Metastases on the liver in colon carcinoma are often not completely surgically removed at the time of diagnosis. It has been proven that the five-year survival of patients in whom metastases have been operated does not heal almost 50%.

Methodology: The medical documentation of a patient of TJ, a 71 year old who reported with Hp verified carcinoma of the sigmoid colon, was analyzed. Preoperatively developed colonoscopy, RTG abdomen and thorax, UZ and CT

abdomen where no metastatic liver changes or any other organs were observed.

An intraoperative finding of a change in the left lobe of the liver about 4 cm in diameter and in addition to the resection of the colon, metastasectomy was performed in the same act.

On the seventh day after the operation was released to home, take off the ends for 14 days. He reported to the oncologic dispensary and then presented to the consilium and administered further therapy ..

Objective: It is in the interest of the user to understand the benefit of an operation in a single act based on the postoperative parameters and the patient>s condition.

Conclusion: Metastasectomy in the same act with resection of colon carcinoma presents a great benefit to patient because it is subjected to one operation.

Key words: colon cancer, metastasis, liver.

Са LHRH Agonist-ом до дечијег плача

Коста З. Здравковић,[1] Анђелка Стошић,[1] Јелена Здравковић[2]

[1] Дневна болница за хемиотерапију, Здравствени центар Врање; [2] Служба за лабораторијску дијагностику, Здравствени центар Врање

Увод. Од свих новодијагностикованих случајева канцера дојке у жена, око 10% ове болести се бележи у особа млађих од 44 година. Посебан је проблем трудноће у периоду самог постојања туморске болести, као и након предузетих терапијских опција у ових пацијенткињ а. Приказ случаја. Пацијенткињи старој 27 година поставља се дијагноза раног карцинома дојке. Након оперативног третмана и ађувантне хормонотерапије (тамоксифеном и госерелином), долази до двоструког метахроног локалног рецидива, који се третира оперативном и радиотерапијом. Годину дана од завршетка терапије другог локалног рецидива пацијенткиња рађа донешено здраво новорођенче. Седам година након порођаја код пацијенткиње се не детектују знаци повратка малигне болести. Дискусија и закључак. Стручна литература до сада није показала лошије преживљавање или већу учесталост појаве удаљених метастаза код пацијенткиња са карциномом дојке које су након дијагнозе, односно третмана канцерске болести рађале у односу на групу оних које нису рађале. Иако наша пацијент-

кињa није третирана цитотоксичним лековима, новије студије потврђују да је трудноћа без последица на здравље фетуса и касније детета, могућа чак и након примене хемиотерапеутика.

Кључне речи: карцином дојке, трудноћа, тамоксифен, госерелин.

With GnRH Agonist to children cry

Kosta Z. Zdravkovic,[1] Andjelka Stosic,[1] Jelena Zdravkovic[2]

1 Dnevna bolnica za hemioterapiju, Zdravstveni centar Vranje; 2 Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Zdravstveni centar Vranje

Introduction. 10% of all breast cancer in women is recorded in the age of under 44 years. A special problem is the pregnancy in the period of tumor disease itself, as well as after the applied therapies. Case report. 27-year old patient with a breast cancer. After surgery and applied adjuvant hormonotherapy (tamoxifen and goserelin) occurs a metachronic (double) local recurrence of disease, whit surgery and radiotherapy threated. One year from the end of the treatment of the second local recurrence, a healthy child was born. Seven years after delivery, the patient is free of disease. Discussion and conclusion. Literature has shown there is no difference in survival and chance of cancer recurrence between women who became pregnant and had children after a breast cancer diagnosis and treatment and those who did not become pregnant. Although our patient is not treated with cytotoxic drugs, recent studies confirmed that healthy pregnancy can be possible even after chemotherapy with no consequences for the child.

Key words: breast cancer, pregnancy, tamoxifen, goserelin

Корелација хпв и колпоскопских налаза у скринингу у Беранама

Светлана Балаћ; Анђела Ђукић

ДЗ Беране

Скрининг представља прелиминару идентификацију до тада непрепознате болести применом једноставног скрининг теста. Скринингом се смањује морталитет, мада откривање преканцерозне лезије смањује и инциденцу инвазивног карцинома грлића материце.(1)

Карцином цервикса у Црној Гори представља велики проблем. Број новооткривених у 2011 је био 104 пацијенткиње а у 2012 84. С обзиром да не постоји тенденца смањења инциденце на територији целе државе од фебруара 2018 спроводи се скрининг на ову болест.(2)

С обзиром на етиологију карцинома грлића, прелиминарни тест је тестирање на неки од онкогених типова ХПВа. Међутим, због ниске специфичности овог теста, тест служи за тријажу и даље испитивање се врши цитолошким прегледом. Конвенционална цитологија замењена је адаптираном цитолошком методом *liquid-based monolayer citology (ЛБЦ)*, која је скупља а постоје опречни резултати о томе да ли је боља од конвенционалне цитологије. (3).

Визуелне методе, као што је инспекција сирћетном киселином углавном је резервисана за земље са ограниченим ресурсима.

Циљ рада је да изнесемо резултате спровођења шестомесечног скрининг програма у Беранама и упоредимо резултте ХПВ прокужености и резултате колпоскопије.

Материјал и методе: Кориштени су подаци проспективне студије у оквиру организованог скрининга на карцином цервикса. Укључене су жене старосне доби од 30 до 34године.

Свим женама ове старосне доби у оквиру организованог скрининга које су се одазвале узет је узорак на ХПВ и послат у Институт за јавно здравље у Подгорицу где се методом квалитативне ПЦР одређује присуство неког од онкогених вируса. Код ХПВ позитивних пацијенткиња радио се ЛБЦ у КЦЦГ и колпоскопија у амбланти дома здравља у Беранама.

Резултати рада: Од фебруара 2018 године у Беранама се спроводи тестиранје на ХПВ онкогене вирусе као примарни тест у скринингу карцинома цервикса. Од укупног броја (784)жена старосне доби од 30-34 године позив смо упутили 471 жени поменуте старосне доби, а на преглед се јавило њих 251. Њих 43 (17,13%) је било позитивно на неки од онкогених типова ХПВа. Тип 16 детектован код 6, а тип 18 код 2 пацијенткиње док је за 32 жене дијагностикован неки ид осталих ХПВ вируса.

Код жена позитивних на ХПВ тип 16 њих 4 је имало патолошки колпоскопски налаз а 2 уредан. Код оних са ХПВ тип 18 једна је имала уредан а једна измењен колпоскопски налаз. Жена прокужена типом 16 и 18 имала је уредну колпоскопију. Од 32 жене прокужене неким од осталих типова ХПВа код њих 25 нађен је уредан а 7 патолошки налаз. Према томе колпоскопијом код жена инфицираним ХПВом нашли смо 12 патолошких док је код 29 пацијенткиња налаз уредан. Код жена код којих није нађен ни је-

дан ХПВ онкогени тип вирса њих 32 имало је измењену колпоскопску слику у односу на 178 са уредним колпоскопским налазом.

Кад смо упоредили колпоскопске налазе жена инфицираним ХПВом у односу на групу код којих нису детектовани ови вируси, закључили смо да ХПВ инфициране жене(28%) чешће имају патолошки колпоскопски налаз од жена које нису инфициране овим вирсом (16%). Такође закључујемо да онкогени ХПВ важан али не и једини узрочник за појаву промена на грлићу материце.

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2003. Atlanta, Ga: AmericanCancer Society, 2003
2. Национални скрининг карцинома цервикса8/26/18
3. Results of cervical cytology and its implication for screening policies. BMJ 1986; 293:659–664

СЕСИЈА 1:

ПОДРШКА МЛАДИМ ЖЕНАМА СА ДИЈАГНОЗОМ РАКА ДОЈКЕ КОЈЕ ЖЕЛЕ ПОТОМСТВО

Подршка младим женама са дијагнозом рака дојке које желе потомство
Зорица Маринковић 269

Лечење раног карцинома дојке код младих жена и могуће последице по фертилитет
Снежана Шушњар 270

Приказ случајева везаних за примену онколошке терапије и фертилитет
Марија Софронић 271

Приказ трудноће после лечења рака дојке
Савкић Марица 272

Хемиотерапија карцинома дојке у трудноћи – сестрински аспекти
Снежана Лончар 272

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Подршка младим женама са дијагнозом рака дојке које желе потомство

Зорица Маринковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Карцином дојке представља најучесталији малигнитет у женској популацији и у Србији сваке године оболи око 4500 жена. До 7% од свих оболелих млађе је од 40 година, што значи да у Србији сваке године од рака дојке оболи између 300 и 350 младих жена. Истовремено, у свету и код нас, забележен је тренд ка рађању деце у каснијем животном добу, што је диктирано захтевима модерног времена и последица је еманципације жена које остварују и своју пословну каријеру. Нажалост, неке од ових жена суочиће се са дијагнозом рака дојке пре него што заснују своју породицу и остваре се као мајке.

Лечење рака дојке код младих жена не разликује се од лечења ове болести у старијем животном добу. Међутим, ове младе жене након примене онколошке терапије у склопу лечења малигнитета, могу остати неплодне.

Данас имамо поуздане податке да код жена које су завршиле лечење раног стадијума болести и које су у периоду праћења (енг. *survivors*) трудноћа не повећава ризике од повратка рака дојке, чак и код оних жена које су имале туморе са позитивним естрогеним рецепторима (ЕР) и прогестеронским рецепторима (ПР).

Светска академска заједница данас испитује да ли је безбедно привремено прекинути са адјувантном хормонском терапијом да би се омогућило рађање, а да се после порођаја и периода дојења настави са терапијом према протоколима за лечење рака дојке (IBCSG 14-48 Positive). У Србији, ова студија се изводи у Институту за онкологију и радиологију Србије.

Кључне речи: младе жене, карцином дојке, трудноћа

Лечење раног карцинома дојке код младих жена и могуће последице по фертилитет

Снежана Шушњар

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за недикалну онкологију, Служба за супортивну онкологију

Од свих жена са новодијагностикованим раком дојке 2%-4% млађе је од 35 година, а мање од 10% млађе је од 40 година, које према дефиницији ВСУ 3 чине популацију младих жена. Прогноза рака дојке код младих жена лошија је у поређењу са старијим женама, јер се открива у каснијем стадијуму болести и већи број има агрсивније подтипове рака дојке, као што су троструко негативни или HER2 позитивним подтипови. Међутим, постоје подаци да животно доба може само по себи бити фактор лоше прогнозе, јер су нека истраживања показала да жене млађе од 35 година имају лошији исход болести у односу на старије од 35 година у оквиру истог биолошког подтипа тумора.

Лечење рака дојке у стадијуму I-III спроводи се са циљем излечења. Након радикалног хируршког захвата, који се спроводи одмах или након неоадјувантне терапије, често се спроводи постоперативна зрачна терапија и наставља са адјувантном системском терапијом. Системска терапија подразумева примену хемиотерапије, хормонске терапије и циљане терапије у случају да се ради о HER2 позитивном карциному дојке. Управо због претпостављеног већег ризика од релапса болести млађе жене су и чешће лечене адјувантном хемиотерапијом. Данашња хемиотерапија подразумева примену антрациклина у комбинацији са таксанима, хормонска терапија примену тамоксифена или комбинацију LHRH аналога (goserelin, leuprorelin, triptorelin) са tamoksifenom или, у последње време код жена са великим ризиком од релапса болести, са ихибиторима ароматазе III генерације (anastrozol,letrozol, eksemestan).

Младе жене оболеле од рака дојке у већем проценту од старијих имају штетне мутације на BRCA 1 и 2 генима, што има одређене импликације на терапију и на период праћења после завршетка адјувантног лечења. Лекови из групе платинских деривата ефикасни су у лечењу BRCA1/2 позитивних карцинома дојке. Осим тога, код ових жена постоји већи ризик од појаве тумора у контралатералној дојци као и карцинома јајника, те је у складу са тим потребно разговарати са њима око могућности профилактичке мастектомије и аднексектомије након завршетка планова везаних за оснивање породице.

Очување фертилитета је једна од главних незадовољених потреба и код нас и у свету, а значајно утиче на квалитет живота. Хемиотерапија до-

води до оштећења гонада, доводећи до секундарне аменореје и неплодности. Ризик од неплодности зависи од врсте цитотоксичног лека (алкилирајући агенсти носе највећи ризиик), дозе и дужине давања терапије, као и од животног доба пацијенткиња (старије од 40 година су у значајно већем ризику од неплодности, будући да и без примене хемиотерапије вероватноћа зачећа значајно опада). Према данашњим водичима за заштиту плодности младих жена које требају да примају хемиотерапију препоручује се замрзавање јајних ћелија или заметака са или без стимулације јајника. Ова метода не повећава ризик од релапса болести ни код жена са HR позитивним раком дојке будући да постоје нови протоколи са инхибиторима ароматазе који мање подижу ниво естрогена. У Србији РФЗО не рефундира процедуре биомедицински потпомогнуте оплодње које укључују стимулацију овулације и замрзавање јајних ћелија или ембриона.

Литература:

1. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V and Pentheroudakis G. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 (Suppl 6): vi160–vi170.
2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in PatientsWith Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol 2018;36:1994-2001.
3. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). The Breast 2017;35:203-17.
4. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals of Oncology 2017;28:1700–12.
5. Malisic E, Susnjar S, Milovanovic J, Todorovic-Rakovic N, Kesic V. Assessment of ovarian function after chemotherapy in women with early and locally advanced breast cancer from Serbia. Arch Gynecol Obstet 2018;297:495–503.

Приказ случајева везаних за примену онколошке терапије и фертилитет

Марија Софронић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Младе жене примају адјувантну хемиотерапију која може да утиче на плодност након лечења. Проблем јесте тај да адјувантна хемиотерапија коју неке жене примају после операције, може смањити могућност зачећа због оштећења јајника. Надаље, хормонска терапија која се даје за лечење HR-

позитивних тумора дојке траје 5 до 10 година после операције, када се такође смањује могућност зачећа.

Приказ случаја: Пацијенткиња М. Д. која је након завршеног лечења карцинома дојке остварила материнство. Приступ пацијенткињи која је имала и значајан социјани фактор.

Биће приказане активности медицинске сестре.

Кључне речи: фертилитет, младе жене, карцином дојке

Приказ трудноће после лечења рака дојке

Савкић Марица

Институт за Онкологију и радологију Србије

У Србији сваке године године од карцинома дојке оболи између 300 и 350 жена млађих од 35 година што чини 2-4% укупно оболелих. Лечење младих жена често подразумева примену адјувантне хемиотерапије која може да их учини неплодним.

Циљ рада: Приказ случаја младе жене која је у тренутку постављања дијагнозе рака дојке имала 23 године. Лечење је започела децембра 2002. године квадрактектомијом леве дојке са дисекцијом аксиле и добијен је ПХ налаз дукталног карцинома. Након тога је добила 6 циклуса хемиотерапије по FAC протоколу и спроведена је постоперативна здрачна терапија леве дојке. Редовно контролисана у Институту за онкологију и радиологију Србије и 8 година након операције 29.12.2010. родила здраву девојчицу. 17.03.2017. родила здравог дечака. Оба пута затруднела природним путем без потребе спровођења процедура биомедицински потпомогнуте оплодње. Деца имају нормалан раст и развој, девојчица има 8 а дечак годину и по. Последња контрола у Институту за онкологију и радиологију Србије јануара 2018. Без прогресије болести, наставља са редовним контролама.

Кључне речи: трудноћа, младе жене, рак дојке

Хемиотерапија карцинома дојке у трудноћи – сестрински аспекти

Снежана Лончар

Институт за онкологију и радиологију Србије

Хемиотерапија представља први терапијски избор за лечење многих карцинома. За разумевање употребе цитостатика треба познавати нор-

малан ћелијски циклус, промене које настају у ћелији када постане малигна, циљ хемиотерапијског третмана и механизам деловања цитостатика. Познавање механизма дејства лекова и сврхе терапије су кључни елементи разумевања логике комбиноване хемиотерапије. У таквим режимима, цитостатици треба да се разликују по специфичности у односу на коју фазу ћелијског циклуса делују, по токсичности итд.са циљем постизања максималног убијања ћелија уз минималне нежељене ефекте (нпр. комбиновање антрациклина и таксана).

Штетност примене хемиотерапије у трудноћи је доказана, нарочито у првом триместру, када доводе до оштећења плода, као и на јајне ћелије, што у некој каснијој трудноћи може довести до рађања деце са генетским аномалијама.

Ипак, хемиотерапија се може применити у трудноћи, нарочито у другом и трећем триместру, а ризик од феталних аномалија није повећан.

Аспекти медицинских сестара се огледају у давању информација о хемиотерапији, нежељеним ефектима исте, хигијенско – дијететском режиму, а пре свега у пружању подршке и охрабрења пацијенткињи и породици у превазилажењу емотивног страха због новонастале ситуације.

Кључне речи: хемиотерапија, карцином дојке, трудноћа

СЕСИЈА 2:

СПЕЦИФИЧНОСТИ ЗДРАВСТВЕНЕ НЕГЕ ПАЦИЈЕНАТА СА МЕТАСТАТСКИМ ТУМОРИМА

Изолована перфузија екстремитета
Јован Филиповић 277

Циторедуктивна хирургија са ХИПЕК-ом са акцентом на хипек процедуру / Cytoreductive surgery with HIPEC with emphasis on HIPEC procedure
Радивојевић Душко, Филиповић Јован 278

Здравствена нега пацијента оболелог од Ewing sarcoma – приказ случаја
Маријана Милошевић 279

Савремени приступ у лечењу метастатског карцинома простате, са аспекта медицинске сестре
Дијана Петронијевић 281

Тестирање соматских мутација у клиничкој пракси – искуства из нститута за онкологију и радиологију Србије
Маријана Топаловић 282

Радиотерапија метастатских карцинома – Ewing sarcoma
Никола Гавриловић, Александар Васиљевић, Страхиња Радовановић 283

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Изолована перфузија екстремитета

Јован Филиповић

Институту за онкологију и радиологију Србије Београд, Србија

Изолована перфузија екстремитета (ILP) је алтернативна метода која омогућава регионалне коришћење хемотерапије код пацијената са меланома и других малигних болести, болест ограничена на екстремитете. ILP у комбинацији са Melphalan је прихваћен третман, модалитет за добијање локорегионалне контроле меланома екстремитета.

Употребу регионалне перфузије у комбинацији са цитостатиком је предложио Klopp и др. 1950. године у покушају да избегне системску токсичност цитостатика. Укратко, а каниле су постављене у главне артерије и вене. Године 1956, Luck пријавио да Melphalan био ефикасан лек у комбинацијом са ILP за лечењем меланома у мишева. Три године касније, Creech et al. прво третира пацијента помоћу независних васкуларне циркулације крви погођених екстремитета изолован из системске циркулације са екстракорпоралном машином помоћу oxygenator и високе дозе Melphalan. 1967. године, основана је техничка основа ILP са хипертермијом, и Cavaliere описао је селективну осетљивост ћелије рака на високим температурама.

Многи фактори су показали да утиче на токсичност, као што су температура ехтремитета изнад 40 °C, женски пол, интензивна размена крви гасова у круг перфузије, проксималну илијачну перфузију, и Melphalan максималну концентрацију .Изолована перфузија екстремитета је први пут представљена на клиници америчких хирурга из New Orleansa у средином 1950-их. Главна сврха изоловане пефузије екстеремитета техника је да достави врло високе дозе хемотерапије, на повишеној температури. На жалост, док ови приступи могу бити корисни против ограничених метастаза, они су – по дефиницији – не системски и стога не третирају системске метастазе или микрометастазе. Проток крви до и од екстремитета је привремено заустављен са клемама. То омогућава пацијенту да

примају високе дозе лекова на подручју на којем је дошло до рака. Температура се повећава до 42C узрокује повећан унос лека од стране тумора. Комбинација високе дозе лекова и високе температуре је токсичан системски, тако да је изолација од екстремитета. Проток крви кроз екстремитет се обично постиже помоћу екстракорпоралног кола који се састоји од канила, транспортних цеви, перисталтику ваљак пумпа, измењивач топлоте и притиска праћење / сигурносни уређаји. Њега морају користити у руковању цитостатицима, отпадних материјала зато што су изузетно токсични. Између осталих, изолована, перфузија екстремитета се користи за лечење у транзиту метастатског меланома.

Наша искуства за протекле две године 2014-2016 у Институту за онкологију и радиологију Србије показала су да применом цитостатика и високе температуре у изолованој средини дају веома висок степен ресектабилности тумора и продужетак или излечење пацијента. Примена изоловане перфузије ехтремитета до данашњег дана дала је веома високе резултате у лечењу.

1. Creech O Jr, Krementz ET, Ryan RF et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing extracorporeal circuit. Ann Surg. 1958;
2. Klaase JM, Kroon BB, van Geel AN, et al. Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. Surgery. 1994;
3. Lejeune FJ, Deloof T, Ewalenko P, et al. Objective regression of unexcised melanoma intransit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with melphalan: recent results. Cancer Res. 1983;
4. Minor DR, Allen RE, Alberts D, et al. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. Cancer. 1985;
5. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, et al. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg. 1992;215:269-275. 6. Prewitt TW,Alexander HR, Sindelar WF. Hemipelvectomy for soft tissue sarcoma: clinical results in fifty-three patients. Surg Oncol. 1995;
6. Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BB. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. Br J Surg. 1996;83(10):1319–28. [PubMed]

Циторедуктивна хирургија са ХИПЕК-ом са акцентом на хипек процедуру / Cytoreductive surgery with HIPEC with emphasis on HIPEC procedure

Радивојевић Душко, Филиповић Јован

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

Шта је ЦРХ? ЦРХ је комплексна и екстензивна хируруршка процедура која има за циљ да метастатску болест сведе на микроскопски ниво.

- Спада у групу ултрарадикалних захвата
- Изводи се у општој анестезији

Шта је ХИПЕК? ХИПЕК Подразумева пласирање катетера у абдоминалну шупљину за апликацију и отклањање цитотоксичног инфузата кроз топлотни проводник, путем перфузионе пумпе. ХИПЕК је осмишљен да побољша релативно лоше резултате традиционалног хемиотерапијског лечења. Иако многи пацијенти добро реагују на лекове за хемотерапију, ефекти су често краткотрајни.

Бенефити ХИПЕК-а:

- Продужено преживљавање пацијената
- Мање нежељених ефеката
- Сигурна испорука великих доза лека
- Спречава отпорност на хемотерапију

Идеални ХИПЕК пацијент има неколико важних карактеристика. Због потребе за циторедуктивном хирургијом пре хемиотерапије квалификоваће се само пацијенти који су довољно здрави за ову опсежну процедуру.

Иако се специфични приступ ХИПЕК-у може разликовати у зависности од лекара и центра за лечење, општи концепт је увек исти. Поступак има две фазе: хирургија и грејно хемиотерапијско купатило. За одговарајуће пацијенте, ХИПЕК може продужити преживљавање и обезбедити бољи квалитет живота. Студије описују импресивне предности преживљавања код пацијената.

Кључне речи: Циторедуктивна хирургија, ХИПЕК, Cytoreductive surgery, HIPEC

Здравствена нега пацијента оболелог од Ewing sarcoma – приказ случаја

Маријана Милошевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Јуингов (Ewing) сарком је малигни тумор коштаног (редје меког) ткива који се обично јавља у дечјем или раном адолесцентном узрасту. У питању је други по заступљености малигни тумор костију (после остеосаркома) код млађих особа, са највећом стопом морталитета. С обзиром да се ради о младим особама, од изузетне важности је приступ здравствених радника, како оболелој особи тако и члановима породице. Најчешће се јавља у подручју карлице, натколенице и надлактне кости и ребара.

Дефинитивна дијагноза се поставља на основу хистопатолошког налаза узетог биопсијом током оперативног лечења. Правовремено постављена дијагноза је најважнији фактор у постизању излечења/залечења болести. Јуингов сарком се обавезно лечи као системско обољење - комбинацијом хирургије, зрачења и хемотерапије.

Циљ:

Кроз приказ случаја сагледати

1. специфичности приступа од стране здравствених радника према пацијенту оболелог од Јуинговог саркома, и
2. најчешће здравствене проблеме током хемиотерапијског третмана

Дискусија: Пацијент 1990. год. је први пут примљен на Одељење за хематолошку онкологију КМО, ИОРС-а, 09.02. сходно одлуци Конзилијума за Саркоме ИОХБ Бањица, ради примене неоадјувантне хемиотерапије по ВИДЕ протоколу.

Прве тегобе основне болести у виду повишене телесне температуре до 39 °Ц и сталних болова у левој нози, јавиле су се новембра 2016.год. Преко регионалног ЗЦ лечен је са висе линија антибиотске терапије. Дана 09.01.2017 уцињен је НМР преглед карлице и регистрован тумор сакроилијачне регије који је биопсиран на ИОХБ Бањици и добијени ХП налаз указује на Ewинг-ов сарком.

Дана 10.02.2017 начињен је ЦТ преглед грудног коса абдомена и мале карлице који показује обострано у плућима појединачне нодуларне мекоткивне секундарне депозите.

На пријему, од здравствених проблема издвајамо хипертермију и бол, али и страх од болнице и психичку "неспремност" пацијента да прими хемиотерапију. С обзиром да је цела новонастала ситуација била велики шок како за пацијента тако и за родитеље, желели су мало времена како би прихватили целокупну стуацију И евентуално потражили друго стручно мишљење у иностранству. Након консултације референтног онколошког центра у Италији, пацијент се самоиницијативно јавио на ИОРС и хемиотерапијски третман је започет.

Закључак: Добра комуникација на релацији здравствени радник – пацијент је од суштинске важности током целог процеса лечења, а у циљу пружања психо-емотивне подршке пацијенту, спречавању даљих компликација саме болести као и могућих нежељених ефеката хемиотерапије.

Кључне речи: Ewing Sarcoma, здравствена нега, хемиотерапија

Савремени приступ у лечењу метастатског карцинома простате, са аспекта медицинске сестре

Дијана Петронијевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Хормонска терапија Абиратерон ацетат (Зитига) код карцинома простате делује тако што смањује ниво тестостерона и других андрогрна. Индикована је са пронизином за терапију метастатског карцинома простате, који је резистентан на кастрацију код одраслих мушкараца код којих је болест прогредирала током или после хемиотерапијског режима заснованог на Доцетахелу. Узимањем пронизона смањује се могућност неких нежељених ефеката у току терапије.

Медицинска сестра, као члан мултидисциплинарног тима, чини везу између лекара и пацијената. Обавља разговор са пацијентом у вези са насталим нежељеним дејствима, прегледа лабораторијске налазе пацијената и припрема лекару поређење са предходним.

По завршеном прегледу код лекара, пацијенту додатно објасни начин третирања постојећег проблема. Припрема писани материјал о мерама којих је потребно да се пацијент придржава.

Праћењем пацијената током терапије Абиратероном, сусрећемо се са значајним учесталим нежељеним дејствима: Хипертензијом, хипокалемијом, инфекцијом уринарног тракта, периферним едемима (ретенција течности), хепатотоксичност, кардиолошки поремећаји, смањење густине костију, преломи костију, повремени проблеми са надбубрежним жлездама.

Зато је од велике важности, без обзира на симптоматологију, контролисати крвни притисак, серумски калијум и ретенцију течности, као и вредности функционмалних тестова јетре, да би се ублажили нуз ефекти и проверио одговор на терапију.

Праћењем и едукацијом пацијената о начину примене терапије, лечење нежељених ефеката, брже долази до санирања истих, а самим тим и наставка лечења и боље подношљивости терапије.

Кључне речи: abirateron, карцином простате, здравствена нега

Тестирање соматских мутација у клиничкој пракси – искуства из Института за онкологију и радиологију Србије

Маријана Топаловић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Одређивање циљане терапије за сваког пацијента понаособ, резултат су успешне примене научних знања у клиничкој пракси. У Институту за онкологију и радиологију Србије (ИОРС) се примењују циљане терапије код пацијената са метастатским карциномом колоректума, аденокарциномом плућа, метастатским меланомом.

Тестирање соматских мутација код солидних тумора суочава се с многим изазовима. Из ограничене количине ДНК, која је често лошег квалитета, у што краћем временском интервалу потребно је добити поуздан резултат. Такође, важно је одабрати методу која је довољно сензитивна и специфична.

Циљ: упознавање са значајем циљане терапије у лечењу пацијената са солидним туморима плућа, дебелог црева, меланома.

У Институту за онкологију и радиологију Србије 2008. године је успостављен централизовани фармакогеномски сервис, с циљем да се омогући персонализовани присуп лечењу онколошких пацијената у Србији. Прва анализа детекције мутација спроведена је у KRAS гену код болесника са метастатским канцером колоректума. Од априла 2008. до септембра 2018. године тестирано је око 3000 пацијената са овом дијагнозом. Од јануара 2017, у тестирање се укључују и HRAS мутације.

Анализа ЕГФР мутација код пацијената са неситноћелијским карциномом плућа, као предиктора циљане терапије инхибиторима тирозин киназе (ТКИ) постала је део рутинске клиничке праксе у Србији од 2011. године. До септембра 2018. године, тестирано је око 4600 онколошких пацијената на присуство ЕГФР мутације. Познавање стечених механизама резистенције на терапију са ЕГФР ТКИ, био је један од покретача развоја персонализованих терапија, уз увођење треће генерације ЕГФР ТКИ, који делују како на осетљиве, тако и на резистентну мутацију T790M у ЕГФР гену. Од лета 2016. у нашу клиничку праксу уведена је детекција мутације T790M из циркулишуће туморске ДНК (цтДНК) изоловане из узорака крви болесника са неситноћелијским карциномом плућа, који су имали мутацију у ЕГФР гену, али је дошло до прогресије на прву или другу генерацију ЕГФР ТКИ.

Последње уведене анализе су детекција БРАФ мутација код болесника са метастатским меланомом у циљу одабира пацијената за циљано лечење са ТКИ, као и тестирање соматских БРЦА 1 / 2 мутације у карциному јајника како би се утврдило да ли пацијенткиња испуњава услове за терапију ПАРП инхибиторима.

Даљи напредак ДНК технологије и биоинформатике, омогући ће дубљу интеграцију тестирања соматских мутација у оптимално збрињавање болесника са канцером.

Кључне речи: циљана терапија, соматске мутације солидних тумора.

Радиотерапија метастатских карцинома – Ewing sarcoma

Никола Гавриловић, Александар Васиљевић, Страхиња Радовановић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Ewing Sarcoma је малигни коштани тумор који је први пут у литератури описао James Ewing 1921. године. Ewingov сарком се обично јавља у дечијој или раној адолесцентној доби, с највећом учесталошћу између 10. и 20. године живота, премда се може јавити и код млађе и старије животне доби. James Ewing је описао Јуингов сарком као тумор пљоснатих и дугих костију осетљив на зрачење. За овај малигни тумор са недиферентованим малим округлим ћелијама се до 1980-их мислило да има ендотелијално порекло, но новији подаци упућују да се највероватније ради о најнезрелијој ћелији из неуроектодерма (постганглијских парасимпатичких холинергичких неурона). Тумор изазива локалну бол у костима или оток меких ткива. Јуингов сарком нужно је лечити као системно обољење комбинацијом хирургије, зрачења и хемотерапије да се контролише примарни тумор, и зраче удаљене метастазе.Зрачи се цела дужина захваћене кости са 6000-7000 cGy но како те дозе доводе до јаких функционалних оштећења у комбинацији с хемотерапијом могу се смањити на 4000-5000 cGy без утицаја на коначни исход.

Радиотерапија користи савремени приступ у лечењу Ewing Sarcoma, све доступне варијанте конформалне РТ.

Да би оболели започео са лечењем на одељењу радиотерапије мора проћи кроз низ процедура. Прва од тих процедура је одлазак на радиоте-

рапијски ЦТ где се применом различитих имобилизационих средстава пацијент поставља у најконфорнију позицију за извођење те процедуре са податцима добијеним на ЦТ-у прави се РТ план уз коришћење свих савремених апликација на ECLIPSE и XIO радним станицама . У процесу планирања учествује комплетан мултидисциплинарни тим: радиолог, радиолошки физичар, радиолошки техничар и медицинска сестра. Такав приступ је квалитетна формула за планирање и спровођење радиотерапијског третмана.

СЕСИЈА 3:

ПРОМОЦИЈА ЗДРАВИХ СТИЛОВА ЖИВОТА КОД ПАЦИЈЕНАТА ТОКОМ ОНКОЛОШКОГ ЛЕЧЕЊА

Физичка активност и онколошко лечење
Душанка Ћупић 287

Физичка активност и карцином дојке – зашто је то важно?
Зорица Брдарески 288

Physical activity and breast cancer – why is it important?
Zorica Brdareski 289

Препоруке и савети за исхрану онколошких пацијената
Анђелка Ранковић 290

Рехабилитација пацијената током специфичног онколошког лечења – хемиотерапије
Санела Митровић 290

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Физичка активност и онколошко лечење

Душанка Ћупић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Свако прекомерно ограничавање моторне активности у противуречности је са човековом биолошком природом. Недостатак оптималне физичке активности најбоље и најлакше можемо надокнадити кроз одговарајуће програме спортске рекреације.Поред спортских активности, физичка активност обухвата напорне професионалне и кућне послове као и друге активности у слободно време , а које захтевају физички напор.

Циљ рада је указати на важност спровођења физичке активности током и након онколошког лечења у циљу побољшања општег здравља и кондиције оболелеог.

Савремени видови лечења увелико су довели до продужења живота оболелих од малигне болести, њиховог опоравка и повратка у свакодневну животну и радну средину.

Ток и прогноза малигне болести, зависи од много фактора и зато је неопходно радити на просвећивању становништва, подизати ниво сазнања о малигним болестима, лечењу, нежељеним ефектима лечења, али и позитивном понашању оболелих током и након онколошког лечења.

Редовна физичка активност, уз адекватну исхрану и квалитетан сан, предуслови су за одржавање здравља у људи свих добних скупина.

Физичка активност и вежбање имају своје место у свим фазама онколошког лечења: након операције уз свакодневне вежбе руке са оперисане стране, током примене хемиотерапије и радиотерапијског третмана.

Примена физичке активности као методе комплементарне медицине може да помогне оболелима од малигних болести да ублаже нежељене ефекте лечења и да побољша квалитет живота.

Кључне речи: онколошки пацијенти**,** физичка активност**,** малигна болест

Физичка активност и карцином дојке – зашто је то важно?

Зорица Брдарески

Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију ВМА, Београд

Одавно је показано да физичка активност има позитиван ефекат на здравље различитих популационих група. Било да се ради о деци или старцима, здравим или болесним – примерена физичка активност је права благодет за сваку особу и не постоји ништа што би је могло заменити.

Рак дојке је најчешће малигно обољење жена, али захваљујући раној дијагнози и савременој терапији, све је већи број успешно лечених пацијенткиња. Нежељени ефекти терапије, као и касне компликације лечења, уз придружена обољења која нису везана за малигну болест, чине ову групу пацијенткиња изузетно комплексном за терапију. Њихово лечење захтева и фармаколошку и нефармаколошку терапију, у оквиру које физичка активност има веома важно место.

Истраживања која су проведена крајем 20-ог и почетком 21-ог века су показала да физичка активност, пре свега аеробног типа, код жена које су оболеле од карцинома дојке, има позитиван ефекат на физичку способност и аеробну кондицију, на осећај замора и депресије, на гојазност и метаболички синдром (поремећај метаболизма масти и шећера, хормонске дисбалнсе, остеопорозу...). Да може значајно да допринесе квалитету живота и да можда може да утиче и на ток болести и на дужину живота ових пацијенткиња. Нешто новија истраживања су се бавила испитивањем утицаја вежбања, овог пута вежби са отпором, на лимфедем који је последица лечења карцинома дојке. Већина аутора се слаже да вежбе са отпором нити изазивају нити погоршавају лимфедем, већ, напротив, имају позитиван ефекат у третману благог до умереног лимфедема.

Па и поред тога што су показани бројни позитивни утицаји физичке активности на различите аспекте њиховог живота, запажено је да велики број ових жена смањује ниво своје физичке активности после постављања дијагнозе малигне болести.

Циљ овог рада је да са више аспекта размотри важност физичке активности код жена оболелих од карцинома дојке – било да су тренутно на терапији, било да је примарно лечење завршено.

Кључне речи: карцином дојке, физичка активност

Литература:

1. Shin W, Song S, Jung SY. et al. The association between physical activity and health-related quality of life among breast cancer survivors. Health and Quality of Life Outcomes (2017) 15:132. DOI 10.1186/s12955-017-0706-9.

2. Brenner D.R., Brockton N.T., Kotsopoulos J., et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors. Cancer Causes Control (2016) 27:459–472. DOI 10.1007/s10552-016-0726-5
3. Cormie P., Galvão D.A., Spry N, Newton RU. Neither Heavy nor Light Load Resistance Exercise Acutely Exacerbates Lymphedema in Breast Cancer Survivor. Integr Cancer Ther 2013;12(5):423-32. doi: 10.1177/1534735413477194. Epub 2013 Feb 25.
4. Borch K.B., Braaten T., Lund E., Weiderpass E. Physical activity before and after breast cancer diagnosis and survival – the Norwegian women and cancer cohort study. BMC Cancer (2015) 15:967. DOI 10.1186/s12885-015-1971-9.
5. Brdareski Z., Đurović A., Šušnjar S., et al. Physical activity and maximal aerobic capacity in breast cancer survivors – why this is important. Vojnosanit Pregl 2014; 71(1): 66–72.

Physical activity and breast cancer – why is it important?

Zorica Brdareski

Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation MMA, Belgrade

It has long been shown that physical activity has a positive effect on the health of different population groups. Whether it's about children or old people, whether healthy or sick - proper physical activity is a real benefit for every person and there is nothing that could replace it.

Breast cancer is the most common malignant disease of women, but due to early diagnosis and modern therapy, there is an increasing number of successfully treated patients. Side effects of therapy, as well as late complications of treatment, with comorbidities not associated with malignancy, make this group of patients extremely complex for therapy. Their treatment requires both pharmacological and non-pharmacological therapy, within which physical activity has a very important place. Studies carried out at the end of the 20th and the beginning of the 21st century have shown that physical activity, primarily aerobic, in women who have breast cancer, has a positive effect on physical fitness and aerobic fitness, fatigue and depression, on obesity and metabolic syndrome (disorders of fat and sugar metabolism, hormonal disbalance, osteoporosis ...). It can significantly contribute to the quality of life and may also affect the course of the disease and the length of life of these patients. More recent research was concerned with examining the effects of exercise, this time with resistance exercises, on the breast cancer related lymphedema. Most authors agree that exercise with resistance neither causes nor aggravates the lymphedema, but, on the contrary, have a positive effect in the treatment of mild to moderate lymphedema. Even though many positive effects of physical activity on various aspects of their lives have been

shown, it has been observed that a large number of these women reduce the level of their physical activity after diagnosing a malignant disease.

The aim of this paper is to consider in more aspects the importance of physical activity in women with breast cancer - whether they are currently on therapy, or that primary treatment has been completed.

Key words: breast cancer, physical activity.

Препоруке и савети за исхрану онколошких пацијената

Анђелка Ранковић

Институт за онкологију **и** радиологију Србије

Исхрана онколошких пацијенета у току примене самог третмана лечења има одређене промене које су последица саме терапије . Стога је неопходно извршите одређене корекције у циљу сто бољег превазилажења нутритивног проблема и оцувања општег стања пацијента.

Основне принципе правилне исхране треба прилагодити основној болести и могућим компликацијама које могу настати услед примене терапије.Правилном исхраном и адекватном комбинацијом животних намирница могуће је задовољити нутритивне потребе у протеинима,липидима и угљеним хидратима као и у жаштититним материјама-витаминима и минералима.Препоруке и савети за исхрану који се дају пацијентима морају бити прилагођени поднебљу у коме живе као и довољно разумљиви и лаки за примену.Пацијенти који заврше третман требало би да имају адекватна упуству за даљи начин исхране као би имали кавлитетнији начин живота и бољу физичку активност

Кључне речи: онколошки пацијенти**,** исхрана**,** препоруке **о** исхрани

Рехабилитација пацијената током специфичног онколошког лечења – хемиотерапије

Санела Митровић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Специфично онколошко лечење може утицати на физичке, социјалне, психолошке и радне способности пацијента.

Рехабилитација је усмерена на побољшање квалитета живота пацијента са циљем да: умањи последице болести и нежељених ефектата хемиоте-

рапије, охрабри пацијента ка активном учешћу у лечењу, помогне пацијенту и родбини да прихвате новонасталу ситуацију и пружи подршку у прилагођавању променама у зависности од индивидуалних потреба пацијента.

Рехабилитација укључује следеће активности: Саветовање и едукацију пацијента и чланова породице; Лечење бола; Саветовалиште за исхрану; Програме вежби; Подршку престанка пушења. Чланове мултидисциплинарног тима за рехабилитацију чине:

Лекар - онколог, медицинска сестра, нутриционista, психолог, социјални радник, и физиотерапеут.

Циљ: Сагледати активности медицинске сестре техничара код пацијената на хемио-терапијском третману кроз планирање и спровођење здравствене неге, с посебним освртом на едукацију, ради побољшања квалитета живота и враћања свакодневним активностима.

Медицинска сестра – техничар, као члан мултидисциплинарног тима, има важну улогу, а у оквиру својих компетенција, да кроз едукацију и саветовање пацијената и чланова њихових породица пружи информације, у циљу препознавања потенцијалних здравствених проблема у кућним условима, враћању свакодневним активностима и да истакне значај пружања социјалне подршке пацијенатима.

Кључне речи: рехабилитација, онколошки пацијент, хемиотерапија

32. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 32nd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

УСМЕНЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ ОДАБРАНИХ АПСТРАКАТА:

ИСКУСТВА У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА У ОНКОЛОГИЈИ

Теорија и пракса – нераскидива целина и преокупација медицинских сестара техничара у онкологији
Драган Коџо 295

Искуство у клиничкој пракси медицинске сестре – техничара у онкологији
Марко Павловић 296

Experience in clinical practice of nursing in oncology
Marko Pavlović 297

Детерминанте и едукација о здравим стиловима живота код пацијената током онколошког лечења
Драгана Раденковић, Весна Андоновски, Драгана Петровић 298

Determinants and education on healthy styles of life in patients during oncological treatment
Драгана Раденковић, Весна Андоновски, Драгана Петровић 299

Специфичности здравствене неге пацијента са метастатским туморима са непознатим примарним исходиштем / Specificity of health care of patients with metastatic tumors of unknown primary site
Татјана Петковић, Весна Радојичић, Иван Петковић 299

Искуства онколошких болесника у примјени алтернативних и комплементарних метода лијечења
Марина Мијовић, Марија Фурунџић, Андреа Томашевић, Аида Рамовић 301

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

32. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 32nd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Experience of oncology patients in usage of alternative and complementary treatment
Marina Mijović, Marija Furundžić, Tomašević Andrea, Ramović Aida 302

Специфичност здравствене неге онколошких болесника у пулмологији
Сања Јелић, Маја Вучковић 303

Постоперативна нега болесника након хируршког лечења плућних метастаза
Маја Вучковић, Сања Јелић 304

Активности мед.сестре-техничара код хитних стања у хематологији (агранулоцитоза)
Тања Шљивић-Бојић 305

Activities of nurses in prevention in hematology (agranulocitose)
Tanja Sljivic-Bojic 306

Специфичности здравствене неге оболелих од примарног кутаног лимфома Т-ћелија (Mycosis Fungoides)
Весна Татомировић 307

Савремени приступ у лечењу оболелих од карцинома оваријума – сестрински аспект
Горица Маринковић 309

Улога сестре у превенцији карцинома грлића материце
Анђелина Степановић 310

Улога медицинске сестре у току извођења „Tru cut“ биопсије дојке
Атанасијевић Сара 310

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Теорија и пракса – нераскидива целина и преокупација медицинских сестара техничара у онкологији

Драган Коџо

Институт за онкологију и радиологију Србије

Здравствена нега онколошких пацијената је имала свој развојни пут као и остале делатности. Од оснивања првих радиотерапијских одељења, још пре другог светског рата, неговање пацијената је било под окриљем болничара. У то време нису постојале институције за школовање медицинских сестара техничара (МСТ). После другог светског рата оформљене су прве школе за образовање МСТ по узору на школе у Енглеској и Америци. Здравствена нега се изводила по традиционалном методу неговања пацијената, да би се касније оформила Средња медицинска школа и Виша медицинска школа. Велики напредак сестринства у онкологији, у Институту за онкологију и радиологију Србије (ИОРС) је почео 70-тих година 20-ог века, али већ 90-тих година, тј. 1983.год. када је интегрисан ИОРС, уведени су нови стандарди у области здравствене неге. Циљ је био, да се што више сестара образује на ВМШ и сродним факултетима попут Дефектолошког, ФОН-а, Психологије, Педагогије. Тада се традиционална здравствена нега преобраћа у савремену здравствену негу, уведен је Процес здравствене неге као савремени метод и приступ који је окренут ка пацијенту, породици и заједници. Активности МСТ у онкологији - МСТ са ИОРС-а су чланови мултидисциплинарног тима и представљају стуб у лечењу онколошких пацијената. Осавремењавање метода ПЗН: Иновација Протокола ЗН; Увођење стандарда ЗН; Акредитација свих процедура на ИОРС-у; Обука за рад на информационом систему-Хелиант; Учешће у међународним пројектима и Триалима. Сарадња са асоцијацијама - МСТ ИОРС-а су чланови: УМСТБС, СЗР, Коморе МСТ и здравствених техничара, ЕОНС-а и других медјународних организација. Континуирана едукација МСТ на ИОРС-у изводи се кроз: „Базични курс за младе МСТ“, учешће на Симпозију-

мима и Конгресима у земљи и иностранству, Студијским боравцима и путовањима. У склопу КМЕ МСТ ИОРС-а су у обавези да похађају интерну и екстерну едукацију. Данашње образовање МСТ у ИОРС-у захтева додатно образовање после Средње медицинске школе на Високој здравственој школи струковних студија и Специјалистичким студијама на различитим студијским групама од којих је најактуелнија за МСТ-клиничка нега. Будућност образовања МСТ представља отварање Факултета здравствене неге као и акредитација Програма за мастер и докторске студије у области клиничке неге. Савремено сестринство представља науку са мултидисциплинарним приступом и познавањем многих научних дисциплина како медицинских тако и педагогије, психологије, социјалне медицине, дефектологије итд. Струковна удружења МСТ, чији су чланови и МСТ са ИОРС-а повезани су са колаборативним центрима СЗО и регионалним центрима за Европу.

Кључне речи: онкологија, здравствена нега, едукација

Референце:

1. Протокол здравствене неге у онкологији-ИОРС-1999.год., Љ.Миловић и група главних МСТ са ИОРС-а
2. Здравствена нега у онкологији-2000.год., Љ.Миловић и група аутора са ИОРС-а
3. Здравствена нега и савремено сестринство-2010.год., Љ.Миловић и група аутора

Искуство у клиничкој пракси медицинске сестре – техничара у онкологији

Марко Павловић

Клиника за Онкологију, КЦ Ниш

Рад медицинске сестре-техничара на онколошком одељењу, поред поседовања теоријског знања, изискује спретност, истрајност, емпатију, посвећеност, усавршавање, етц. Због саме природе посла, мед. сестра-техничар комуницира са колегама, лекарима, пацијентима и њиховом родбином.

Увод: Након пријема пацијента у болницу, мед. сестра-техничар врши процену стања, физичког и менталног, поставља такозвану сестринску дијагнозу.

Циљ : Онколошки пацијенти су неретко лошијег општег стања, тешко памте и успорени су у психомоторним активностима. Важно је наћи прави приступ у психолошком смислу, како би се олакшало и адекватно спровело лечење и предузимање медицинских мера. Битно је објаснити пацијенту могуће нежељене ефекте и компликације приликом спровођења онко-

лошке и симптоматске терапије, као и да схвате важност дисциплинованог понашања и благовременог указивања на било коју врсту проблема приликом хоспитализације.

Мед. сестра-техничар у онкологији примењује велики опсег лекова, цитостатских, биолошких, антибиотских, аналгетских, антипиретских, антиеметских... етц. Неретко се спроводи и нефролошка, неуролошка, кардиолошка терапија. Спроводи се надокнада крви и крвних деривата, електролита. Потребно је правилно спровести припрему и апликацију лека. Карактеристична је примена цитостатске терапије, захтева пуну концентрацију. Одређени лекови се апликују само уз одређене растворе. Неке је потребно штитити од светла. Дозирање зависи од односа милиграма и милилитра, да ли је лек у праху, у виду гела, да ли приликом разблажења прави пену. Орална, интравенозна, интрамускуларна, субкутана терапија, изискују поседовање вештине због правилног апликовања.

Поред прецизних инструкција од стране ординирајућег лекара, мед. сестра-техничар треба да зна могућа нежељена дејства лекова.

Experience in clinical practice of nursing in oncology

Marko Pavlović

Clinic for Oncology, KC Niš

The work of a nurse-technician in the oncology department, in addition to possessing theoretical knowledge, requires skill, perseverance, empathy, dedication, training, etc. Due to the very nature of the work, the nurse technician communicates with colleagues, doctors, patients and their relatives.

Introduction: After receiving a patient at the hospital, the nurse-technician performs an assessment of the physical, mental state, sets the so-called sister diagnosis.

Objective: Oncological patients are often poorer in general condition, are hard to remember and are slow in psychomotor activities. It is important to find the right approach in a psychological sense in order to facilitate and adequately conduct treatment and take medical measures. It is important to explain to the patient possible adverse effects and complications during the oncology and symptomatic therapy, as well as to understand the importance of disciplined behavior and timely indication of any type of problem during hospitalization.

The nurse technician in oncology applies a wide range of drugs, cytostatic, biological, antibiotic, analgesic, antipyretic, antiemetical ... etc. Nephrological,

neurological, cardiac therapy is also performed. The blood and blood derivatives, electrolytes are compensated for. Proper preparation and application of the drug should be carried out properly. The use of cytostatic therapy is characteristic, requiring full concentration. Certain drugs are applied only with certain solutions. Some need to be protected from light. The dosage depends on the ratio of milligrams and milliliters, whether it is a powdered powder, in the form of a gel, whether it is a real foam when diluting. Oral, intravenous, intramuscular, subcutaneous therapy require the possession of skills for proper application.

In addition to precise instructions by an doctor, the nurse-technician should know the possible side effects of the drugs.

Детерминанте и едукација о здравим стиловима живота код пацијената током онколошког лечења

Драгана Раденковић, Весна Андоновски, Драгана Петровић

Клиника за Онкологију, Клинички Центар Ниш

Увод: Већина онколошких пацијената зна да су здрави облици понашања оно што они треба да чине. Они треба да воде рачуна о свом телу и хигијени, да се правилно хране, одмарају, контролишу стрес, да се одрекну штетних навика као што су конзумирање алкохола и цигарета, како би допринели процесу лечења.

Циљ рада: Мотивисати онколошке пацијенте на здрав начин живота и промену ризичних понашања у интересу њиховог здравља.

Методе: Мултидисциплинарни приступ праћења и едукације онколошких пацијената о здравим стиловима живота.

Резултати: Човеково понашање као један од главних фактора у настанку обољења доспело је у жижу интересовања медицинских наука. На понашање усмерено ка здрављу утичу социјални, емоционални, когнитивни фактори, они који се тичу перцепције симптома и фактори који се односе на приступ здравственој служби.

Закључак: Активан приступ лечењу уз сарадњу и спремност на промену штетних животних навика и ризичних понашања доприноси бољој прогнози и жељеном исходу онколошког лечења.

Кључне речи: стил живота, онколошки пацијенти.

Determinants and education on healthy styles of life in patients during oncological treatment

Драгана Раденковић, Весна Андоновски, Драгана Петровић

Clinic for Oncology, Clinical Center Nis

Introduction: Most of oncological patients know that healthy behaviors are what they need to do. They need to take care of their body and hygiene, to feed properly, to rest, to control stress, to renounce harmful habits such as consuming alcohol and cigarettes, to contribute to the process of healing.

Objective: To motivate oncological patients for healthy way of life and changing risk behaviors in the interest of their health.

Methods: Multidisciplinary approach to monitoring and educating oncological patients on healthy lifestyles.

Results: Human behavior as one of the main factors in the onset of the disease has come in the interest of medical science. Health-related behaviors are influenced by social, emotional, cognitive factors, which are related to the perception of symptoms and factors related to access to the health service.

Conclusion: An active approach to the treatment with cooperation and willingness to change harmful life habits and risk behaviors contributes to better prognosis and the desired outcome of oncological treatment.

Key words: lifestyle, oncological patients.

Специфичности здравствене неге пацијента са метастатским туморима са непознатим примарним исходиштем / Specificity of health care of patients with metastatic tumors of unknown primary site

Татјана Петковић,[1] Весна Радојичић,[1] Иван Петковић[1,2]

[1] Клиника за онкологију Клинички Центар Ниш, Ниш, Србија; [2] Медицински факултет Универзитета у Нишу, Департман за онкологију, Ниш, Србија

Тумори непознатог примарног исходишта се дефинишу као неоплазме којима се примарно место не може одредити у тренутку дијагнозе при пуној евалуацији а процес се налази у метастатској фази. Они чине 3–5% свих (1). Примарни тумор расте или веома споро али показује висок метастаски потенцијал или се дешава инволуција примарног исходишта а

остају само метастазе. До данас нема консензуса, међу научним круговима, да ли су тумори примарног непознатог исходишта само метастатски тумори или имају специфичан генетски експресиони профил који их одређујеа као туморе који имају потпуно другачији биолошки и клинички ток без обзира на примарно исходиште (2). Клинички подаци сведоче да ови тумори најчешће имају примарно исходиште из плућа или и з панкреаса, али и све друге локализације долазе у обзир. У хистолошком погледу у ове туморе спадају: карцином сквамозних ћелија (планоцелуларни), аденокарциноми разног степена диферентованости, меланоми и ређе хистолошке форме као што су анапластични карциноми и нискодиферентовани тумори који се хистогенетски не могу одредити. Међу туморима непознатог примарног исходишта у извесном проценту се могу наћи тумори герминативног епитела тетстиса или оваријума као екстрагонадални облици ових неоплазми. Прогноза ових тумора је веома лоша са кратком медијаном преживљавања упркос интензивном третману. Најбоље терапијске одговоре су дали платински препарати у комбинацији са таксанима, где се укупни терапијски одоговор кретао од 12–26% уз медијану преживљавања од 5–7 месеци (3). Додавање трећег агенса је без користи (4). Монотерапија гемцитабином или циљаним агенсима бевацизумаб или ерлотиниб показују благо охрабрујуће резултате (5). Нега ових болесника је комплексна и у стањима узнапредовале или терминалне болести симптоматска и палијативна у смислу максималне подржавајуће неге представља окосницу сестринског дела интервенција код ових болесника.

Кључне речи: тумори, непознато примарно исходиште, метастазе

Key words: tumors, unknown primary site, metastases

Референце:

1. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000; 18(17): 3101–7
2. Pejčić I, Vrbić S, Filipović S, Šćekić M, Petković I, et al. Significance of serum tumor markers monitoring cancers of unknown primary site. Vojnosanitet Pregl 2010; 67 (9): 723-31.
3.Pentheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, Fountzilas T, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary; a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008; 47 (6): 1148-55.
4. Neben K, Hubner G, Folprecht G, Jager D, et al. Metatsatses in the absence of a primary tumor:advances in the diagnosis and treatment of CUP syndrome. Dtsch Arztebl Int 2008; 105 (43): 733-40.
5. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, et al. Phase II trial of bevaciyumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clinj Oncol 2007; 25: 1747-52.

Искуства онколошких болесника у примјени алтернативних и комплементарних метода лијечења

Марина Мијовић, Марија Фурунџић, Андреа Томашевић, Аида Рамовић

Клинички Центар Црне Горе, Клиника за онкологију и радиотерапију, Центар за медикалну онкологију

Увод. Велики број онколошких болесника користи различите методе комплеметарне и алтернативне медицине (КАМ) током болести

Циљ. Утврдити учесталост, разлоге и примијењене методе Кам-а код онколошких болесника

Методе. Истраживање је спроведено током августа 2018. године у Центру за медикалну онкологију, Клинике за онкологију, КЦЦГ. Пацијентима је подијељен упитник са 20 питања. Попуњавање упитника је било анонимно и добровољно. Упитник је испунило 40 пацијената, од којих је ова анализа обухватила 33 адекватно попуњена.

Резултати. Од укупног броја пацијената, било је 21 жена и 12 мушкараца, просјечне старости 53,5 година (распон од 26-70 година)

Што се тиче примјене Кам-а, чак 25/33 пацијента или њих 75,5% користи неки од видова наведене терапије.Неки болесници су користили више облика Кам-а. Најчешће пацијенти 17 (68%) користе различите чајеве, 10 (40%) витамине , 5 (15.15%) болесника употребљава препарате за побољшање имунитета, а 3 (12%) различите дијете. Као разлог за употребу Кам-а највећи број пацијената 12 (48%) наводи савјет пријатеља, за 7 (32%) болесника је то самостална одлука, а код 6 (24%) пацијената су на одлуку утицали чланови породице.

Чак 20 (80%) пацијената сматра да има довољно информација о Кам-у који користи. На питање да ли сматра да Кам дјелује 11 (44%) пацијената је одговорило потврдно, док је њих 14 (56%) одговорило да је тешко процијенити (односно „није сигурно“)

Закључак. Анализа је показала да више од три четвртине пацијената користи неки од видова Кам-а и да су извори информација о наведеним видовима лијечења непоуздани, јер не потичу од тима који спроводи лијечење.

Због природе односа са пацијентима, медицинске сестре су те које би могле допринијети јачању повјерења између здравствених радника и самих пацијената у области која се односи на примјену Кам-а.

Experience of oncology patients in usage of alternative and complementary treatment

Marina Mijović, Marija Furundžić, Tomašević Andrea, Ramović Aida

Clinical Center of Montenegro, Clinic for Oncology and Radiotherapy, Center for Medical Oncology

Introduction: Great proportion of patients in oncology use different methods of complementary and alternative medicine (CAM) during disease course.

Aim: Confirming frequency, causes and type of used method of CAM in oncology patients.

Methods: Research was done during August 2018. In Center for Medical Oncology, Clinic for Oncology, CC of Montenegro. The patients got questionnaire with 20 questions. Filling of questionnaires was voluntary and anonymous. Questionnaire filled 40 patients, this analysis includes 33 which were properly filled out.

Results: The research included 21 women and 12 men, average years of age 53.5 (26-70 years).

Regarding usage of CAM, 25 out of 33 patients or 75.5% use some of the methods of this medicine. Some patients even use more different types of CAM. Most frequently-17 patients (68%) use different teas, 10 (48%) vitamins, 5 (15.15%) use therapy for immunity improving, and 3 (12%) different diets. As reasons for using CAM most of the patients 12 (48%) said it was friend's advice, for 7 (32%) patients it was independent decision, and at 6 (24%) patients on decision had influence family members.

Most of the patients 20 (80%) think that have enough information on CAM. On a question whether they think that CAM works 11 (44%) confirmed they think yes, while 14(56%) said that it is hard to estimate (or "not sure").

Conclusion: The analysis has shown that more than three third of patients use some of the methods of CAM and that information sources are unreliable, because those information are not from treatment team.

Because of nature of their relation with patients, nurses can contribute to strengthening confidence between health workers and patients themselves in area regarding use of CAM.

Специфичност здравствене неге онколошких болесника у пулмологији

Сања Јелић,[1] Маја Вучковић[2]

[1] Клиника за пулмологију КЦС; [2] Клиника за грудну хирургију КЦС

Увод: Здравствена нега у онкологији је мултидисциплинарна и мултипрофесионална. Здравствену негу обавља медицинска сестра која као здравствени радник има вишеструку функцију: пружаоца медицинске неге, едукатора, саветника, истраживача и администратора. У терминалној фази болести физичка и ментална патња су скоро правило. Болесници често страхују да ће им се патње само продужити и да их нико неће умањити. Њихово сузбијање оспособљава болеснике да се фокусирају што више на живот и да се суоче с проблемима блиског умирања.

Циљ рада: Сагледати специфичност здравствене неге онколошких болесника у пулмологији

Медицинска сестра – техничар функције обавља као део тима у ком као сарадник лекара учествује у реализацији њихових налога у медицинским, дијагностичким и терапијским поступцима.Сестрински тим пружа пацијентима: што је могуће ефикаснију здравствену негу применом и евалуацијом поступака онколошке здравствене неге болесника у пулмологији, пружа стручну помоћ из домена онколошке неге другим сестрама и здравственим радницима, самим пацијентима и њиховим породицама, затим организује различите видове стручних састанака за унапређење онколошке здравствене неге, помаже у реализацији истраживачких пројеката, дефинисањем проблема из свог домена и њихових утицаја на онколошку негу и ефекат терапије, помаже креирању организације рада која омогућава ефикасну и оптималну онколошку негу и развоју професионалне сестринске праксе.

Метод рада: Дескриптивни метод

Закључак: Заједнички циљ и задатак оваквог мултидисциплинарног тима је добробит пацијента применом најефикаснијих дијагностичких и терапијских метода. Сви они треба да чувају људско достојанство пацијента, јер је он егзистенцијално угрожен, а психички и емоционално промењен.

Кључне речи: малигна болест, диспнеја, пацијент ,здравствена нега, сестринске интервенције

Literatura

1. Mr sci. med. Snežana Bošković, Zdravstvena nega u onkologiji, Beograd 2012.
2. Jaković R., Grudna hirurgija, 1. izdanje, 2004; Medicinski fakultet

Постоперативна нега болесника након хируршког лечења плућних метастаза

Маја Вучковић,[1] Сања Јелић[2]

[1] Клиника за грудну хирургију, Клинички центар Србије; [2] Клиника за пулмологију, Клинички центар Србије

Увод: Индикације за хируршко лечење плућних метастаза базиране су на стандардним Томфордовим критеријумима и подразумевају следеће услове:

Пацијент мора бити функционално способан да поднесе хируршко лечење; Примарна локализација мора бити под контролом, односно без тумора; Нема екстраторакалних метастаза или уколико постоје метастазе у јетри потребно је да буду ресектабилне и хируршки решене пре торакохируршке интервенције; Плућне метастазе морају бити комплетно ресектабилне.

Избор хируршког приступа, методе и обима ресекције плућа зависи од техничко-технолошке опремљености хируршке јединице, оспособљености хируршког тима, евалуационог приступа, дефинитивног радиолошког налаза и функционалног стања оболелог.

Циљ рада: Сагледати специфичност постоперативне неге у ЈИЛ болесника са плућним метастазама.

Постоперативна нега се спроводи у јединицама интензивног лечења где стручан медицински кадар врши стални мониторинг пацијената који укључује: праћење виталних функција; одржавање проходности венске линије – због континуиране терапије; одржавање проходности артеријске линије – због честог праћења вредности ацидо-базног статуса,електролита у серуму, хемоглобина и хематокрита; контрола дрена – положај и количина издрениране течности; превијање и контрола оперативне ране; примена аналгезије; праћење и процена знакова евентуалних компликација – цијаноза, диспнеја, температура и акутни бол; примена оксигенације; инхалациона терапија и вежбе дисања – од великог значаја ради олакшавања вентилације плућа и бржем опоравку пацијената; рана мобилизација и активација пацијената.

Методологија израде рада: Дескриптиван метод

Закључак: Добра преоперативна процена и припрема болесника од велике су важности за сам токи и исход хируршког лечења плућних метастаза. Добра постоперативна нега пружа болеснику краћи боравак у болници и бржи опоравак да би што брже наставио процес лечења малигне болести.

Литература:

1. Jaković R.i saradnici .Grudna hirurgija ,Beograd 2004.
2. Stevović D. Hirurgija za studente i lekare,Savremena administracija, Beograd, 2000.
3. Jolić M., Vicovac LJ., Đorđević D., Nega bolesnika,narodna knjiga, Beograd 1995.
4. Kalezić N.Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu ,Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje,Beograd 2016.
5. Tijanić M. Zdravstvena nega i savremeno sestrinstvo, Naučna knjiga, Beograd, 2004.
6. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg 1965*
7. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes 1 DF, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. Clin Chem 2008;54

Активности мед.сестре-техничара код хитних стања у хематологији (агранулоцитоза)

Тања Шљивић-Бојић

Клинички Центар Србије, Клиника за хематологију

Агранулоцитоза је клинички синдром изазван ниским вредностима (мање од $0,5x10^9$ /l) неутрофила у перифемој крви, или њиховим потпуним одсуством. Леукоцити (WBC), бела крвна зрнца, се стварају у коштаној сржи и штите организам од инфекција. Учествују у имуном одговору Нормалне вредности су 3.9 - $10x10^9$/l. Код агранулоцитозе је стварање неутрофила у коштаној сржи смањено или чак заустављено. Због тога крв садржи премало неутрофила, па ослаби телесна отпорност на инфекције. Данас је доказано да је агранулоцитоза последица узимања низа лекова. Упркос низу ефикасних терапијских мера због наглог почетка и галопирајућег тока, као и релативно касне дијагнозе болести агранулоцитоза показује летални исход у око 20% болесника.

Циљ рада је приказати интервенције медицинске сестре у процени стања хитних хематолошких болесника, спровођењу интервенција и учествовању у процесу дијагностике и лечењу.

Метод рада: Дескриптиван, приказ случаја

Прогресивна здравствена нега је систем организације болница у којем се структура болесничких јединица базира на степену тежине стања и ризика по живот болесника, и на интензитету његових потреба за лечењем и негом

Закључак: Кључ напретка специфичних грана медицине је едукација здравственог кадра, али и усавршавање медицинске опреме. Медицински тим би требао да осигура сигурност болесника као и сигурност особља. За то им је потребно стручно знање, искуство и рад унутар својих компетенција, те стандардизовани поступци и протоколи.

Кључне речи: агранулоцитоза, леукоцити, прогресивна здравствена нега

Литература

Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine (International Task Force, 1993).

Dragošev G. Intenzivna nega – savremeni principi. Niš; 2013.

Emergency medicine: Christofer R.H. Newton , Rahul K. Khare Book &Marso .

Medical surgical nursing: Suzanne C.Smeltzer, Brenda G.Bare, Lippincott , Edition 9 .

Kriosinsson S, Björkholm M, Hultcrantz M et al. Chronic Immune Stimulation Might Act

Activities of nurses in prevention in hematology (agranulocitose)

Tanja Sljivic-Bojic

Clinical Center of Serbia, Clinic for Hematology

Key words: agranulocytosis, leukocytes, progressive health care

Agranulocytosis is a clinical syndrome caused by low values (less than 0.5xl09 //) of neutrophils in the peripheral blood, or by their complete absence.

Leukocytes (WBC), white blood cells, are produced in the bone marrow and protect the organism from infection. Participating in the immune response The normal values are 3.9 - 10x109 / l.

In agranulocytosis, the formation of neutrophils in the bone marrow is reduced or even stopped. Because of this, the blood contains too little neutrophils, thus weakens the body's resistance to infection.

Agranulocytosis has now been proven to be a consequence of taking a number of drugs.

Despite a number of effective therapeutic measures due to the rapid onset and galloping flow, as well as relatively late diagnoses, agranulocytosis shows a lethal outcome in about 20% of patients

Objectives: The aim of this paper is to present the nurse 's interventions in assessing the state of emergency haematological patients, implementing interventions and participating in the diagnostic and treatment process.

M**ethods:** Descriptive, case report

Progressive care is a hospital organization system in which the patient unit structure is based on the severity of the condition and the risk to the life of patients, and the intensity of its needs for treatment and care

Conclusion: The key to the progress of specific branches of medicine is the education of health personnel, but also the improvement of medical equipment. The medical team should ensure patient safety as well as staff safety. They need expert knowledge, experience and work within their competencies, as well as standardized procedures and protocols.

Специфичности здравствене неге оболелих од примарног кутаног лимфома Т-ћелија (Mycosis Fungoides)

Весна Татомировић

Клиника за кожне и полне болести, Војномедицинска академија, Београд

Увод: Лимфоми су малигни тумори лимфоидних ћелија (Т и Б лимфоцита). Примарно могу настати у кожи када их означавамо као примарне кутане лимфоме. Могу да населе кожу у току метастатског ширења лимфома који потичу из лимфних чворова. Треба истаћи да су кутани лимфоми индолентнијег и дужег тока, ређе метастазирају и могуће је потпуно излечење. Успостављање коначне дијагнозе лимфома у кожи представља пресудни избор терапије као и прогнозу оболелог. Најчешћи примарни кутани лимфом Т-ћелија је Mycosis Fungoides. Здравствена нега оболелих од кутаног лимфома захтева посебан приступ и добро едуковано медицинско особље за спровође специфичног третмана оболелог.

Циљ: Указати на посебност здравствене неге оболелих од примарног кутаног лимфома Т-ћелија, приказати специфичности неге и примене прописане терапије и презентовати ефикасност терапијских купки као

и локалне терапије третираних површина. Сам рад указује на веома значајну улогу медицинских сестара-техничара како у реализацији тако и у успешности лечења кутаног примарног лимфома Т ћелија.

Методе: Дефинисање примарног кутаног лимфома Т-ћелија: класификација, компликације, лечење.

Дескрипција примене терапијских купки и локалне терапије.

Статистичка анализа успешности примењене терапије и квалитет живота оболелих.

Прикази случајева:

Мушки пол у старости од 55 година, примарни кутани лимфом, стадијум тумора.

Мушки пол у старости од 60 година, примарни кутани лимфом, стадијум плоча.

Резултати: У раду се износе показитељи успешности прописане терапије као и анализа здравствене неге кутаног примарног лимфома у стадијуму плоча и у стадијуму тумора. Након 15 дана терапије (купке и локална терапија третираних површина), дошло је до регресије промена на кожи оболелих, а самим тим и до промене квалитета живота оболелих.

Закључак: У раду је закључена тежина дијагностиковања, лечења као и здравствене неге оболелих од примарног кутаног лимфома Т-ћелија. Због тежине болести и њеног трајања треба имати посебан приступ према оболелима као и породици оболелог. Закључена је и потреба перменентне едукације медицинског особља зарад квалитетног пружања здравствене неге оболелих. Посебно је апострофирана потреба перманентне едукације особља у примарној здравственој заштити и решавање проблема у реализацији прописане терапије оболелих од стране дерматолога, као и значај препорука оболелим за даље лечење у кућним условима. Нагласак треба ставити на рад медицинског особља како у терцијалној, тако и у примарној здравственој заштити. Постигнути резултати су доведени у корелацију са квалитетом сестринских интервенција у припреми, реализацији и обради пацијената након примењене прописане терапије.

Кључне речи: Mycosis Fungoides, здравствена нега, компликације, едукација и квалитет живота оболелих.

Савремени приступ у лечењу оболелих од карцинома оваријума – сестрински аспект

Горица Маринковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Карциномом оваријума је најсмртоноснији канцер, који у Србији годишње однесе више од 550 живота. Представља треће по учесталости малигно обољење репродуктивног система код жена, али заузима друго место по стопи морталитета.

Примена биолошке терапије у комбинацији са стандардним хемиотерапијским агенсима- Bevacizumab-Taxol-Karboplatin представља, најсавременији вид лечења оболелих од карцинома оваријума. Улога биолошке терапије је да спречи стварање нових крвних судова, чиме се спречава раст тумора, јер васкуларизација је нарочито изражена код тумора јајника где је туморски раст завистан од прокрвљености.

Циљ:

- Указати на значај појединачних сестринских активности у току примене терапије, превенцији потенцијалних као и санацији актуелних здравствених проблема оболелих.
- Сагледати појаву најчешћих сестринских дијагноза и колеборативних проблема код примене терапијског протокола Bevacizumab-Taxol-Karboplatin.

Дискусија: У свету, примена савремене терапије Bevacizumab-Taxol-Karboplatin као стандардног протокола показала се исправном с обзиром да доводи до продужавања живота оболелих, продужава период квалитетног живота, одлаже рецидив а исто тако снижава и стопу морталитета.

Од марта 2017.године у Институту за онкологију и радиологију Србије у лечењу пацијенткиња са карциномом оваријума такође је уведена најсавременија терапија Bevacizumab-Taxol-Karboplatin као стандардни Протокол лечења.

Закључак: Медицинска сестра-техничар као члан мултидисциплинарног тима, мора бити вешта и добро едукована јер припрема и апликација лекова захтева посебно умеће и стручност, јер квалитетном здравственом негом постиже се превенција потенцијалних здравствених проблема а све у циљу очувања квалитета живота.

Кључне речи: карцином оваријума, биолошка терапија, сестрински аспект

Улога сестре у превенцији карцинома грлића материце

Анђелина Степановић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Рак грлића материце је трећи најчешћи карцином код жена.У свету годишње чак око 500 000 оболи од њега, а више од половине не добије борбу са овом болешћу.Према подацима у Србији рак грлића материце чини 6 % од свих смртних случајева код жена. Карцином грлића материце је малигни епителни тумор локализован на порцији материце или у цервикалном каналу. Најчешће се јавља пре менопаузе, између 35. і 49. године живота. Главни узрочник је хумани папиломавирус (ХПВ) пронађен у 99,7% дијагностикованих случајева у свету. Постоји око 40 типова ХПВ који могу да инфицирају гениталне органе. Најонкогенији су типови 16 і 18 који дају 70% случајева рака грлића. Међу факторе ризика спадају: рани почетак сексуалног живота, често мењање партнера, запаљенски процеси у грлићу, пушење. ХПВ се преноси сексуалним контактом. Скрининг се спроводи у виду организованих програма. Папаниколау тест – цитолошки брис грлића. Обухвата жене од 25. do 64. год. Ради се колпоскопија и ХПВ тест. Лечење зависи од стадијума болести. Један од главних фактора у борби против карцинома је едукација посебно младих сексуално активних жена да се редовно контролишу 1 год- обавезан гинеколошки преглед. Улога сестре и јесте едукација жена, да их упути како да препознају прве промене, јер нико ни не помишља да баш ми можемо оболети од опасне болести која може бити заустављена ако се на време открије. Сестра је та која ће дати све потребне смернице пацијенту како да се контролише и прве симптоме пријави на време, а ако је већ у току лечење како да се негује после терапије.

Кључне речи: карцином грлића материце, превенција

Улога медицинске сестре у току извођења „Tru cut“ биопсије дојке

Атанасијевић Сара

Институт за онкологију и радиологију Србије

„Tru cut“ биопсија дојке је инвазивна дијагностичка метода где се иглом ширег промера уз помоћ апарата за биопсију узима исечак из ткива дојке ра-

ди патохистолошког или имунолошког испитивања. Биопсија се углавном индикује код пацијената где је утврђен налаз локалне промене услед претходно урађене мамографије или магнетне резонанце. Биопсија може да се уради и под контролом УЗ уколико је промена слабо опипљива или дубоко локализована. Циљ – „tru cut" биопсије дојке јесте добијање сигурне дијагнозе и започети лечење на време како би исход болести био знатно бољи.

Улога медицинске сестре јесте припрема пацијента психича и физичка и припрема материјала.

Психичка припрема пацијента објаснити пацијенту начин извођења интервенције, физичка припрема јесте да пацијент ослободи место извођења биопсије, потребно је да легне на леђа и да рука у односу на страну дојке која ће се радити буде подигнута изнад главе.

Припрема материјала: стерилна игла за једнократну употребу ширег промера 14G (Бард Магнум), пиштољ или апарат за биопсију (у превијалишту се користи Бард Магнум апарат), рукавице(хемијски чисте), рукавице (стерилне) лидокаин 2% анестетик, шприц од 2 мл, розе и зелена игла, скалпел величине 11, бочица за урин, формалин, налепница, стерилне газе, дезинфекционо средство јод или октенисепт, фластер за фиксирање, бубрежњак и упутнице за патологију.

Медицинска сестра навлачи хемијски чисте рукавице, припрема стерилне рукавице хирургу, газу са дезинфекционим средством како би дезинфиковао део коже где ће направити мали рез за продор иглом, додаје лидокаин у шприцу са зеленом иглом, хирург навлачи стерилне рукавице, скалпелом прави мали рез за продор игле у ткиво, затим медицинска сестра додаје хирургу пиштољ са већ постављеном иглом. Хирург узима 3 до 5 узорка, а сестра скалпелом скида део ткива у бочицу са форалином. Компликације у току извођења „tru cut" биопсије јесте крварење и хематоторакс.

Кључне речи: „Tru cut" биопсија дојке, сестринске интервенције

ПОСТЕР ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ

Искуство у примени бевацизумаба-инхибитора неоангиогенезе у примарном лечењу узнапредовалог карцинома јајника у Институту за онкологију Војводине – прва година / Our experience with Bevacizumab in treatment of advanced ovarian cancer in Oncology Institute of Vojvodina – first year
Ибоја Ђурић, Јованка Ђорђевић, Бојана Гутић, Аљоша Мандић 315

HPV тест као метод у скринингу карцинома цервикса
Татјана Булатовић 317

Промоција здравих стилова живота код пацијената током онколошког лечења / Promotion of healthy lifestyles in patients during oncological treatment
Милош Ивановић 318

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Искуство у примени бевацизумаба-инхибитора неоангиогенезе у примарном лечењу узнапредовалог карцинома јајника у Институту за онкологију Војводине – прва година / Our experience with Bevacizumab in treatment of advanced ovarian cancer in Oncology Institute of Vojvodina – first year

Ибоја Ђурић, Јованка Ђорђевић, Бојана Гутић, Аљоша Мандић

Институт за онкологију Војводине, Одељење Гинекологије, Клинике за оперативну онкологију

Увод: Карцином јајника је пети по инциденцији малигних обољења дијагностикованих у жена у Војводини. Према раду А Мандић и сар. узнапредовали карцином јајника у периоду од 2007-2012 дијагностикован је у око 60% случајева у Војводини, а серозни хистолошки тип у око 56% (1). Третман узнапредовалог карцинома јајника подразумева циторедуктивну хирургију и наставак адјувантне хемиотерапије са стандардним протоколом Таксол и Карбоплатина. Као значајан помак у примарној адјувантној терапији допринеле су позитивне студије ГОГ и ИКОН 7 у додавању циљне терапије анти-ангиогенетског лека, Бевацизумаба, стандардној терапији и у терапији одржавања у овој групи пацијенткиња као новог вида адјувантне терапије (2,3). Лек је уврштен у ЕСМО препоруке од септембра 2013(4). Након одобрења Европске Агенције за Лекове. Праћен препорукама лек је одобрен од стране Републичког фонда за здравствено осигурање те је у склопу јасних индикација; карцином јајника ФИГО стадијум III Ц субоптимално оперисан и иноперабилни и ФИГО стадијум IV, карциноми јајаовода и примарног перитонеалног карцинома започета његова администрација у онколошким центрима у Србији од 2017 године.

Циљ: Приказ једногодишњег искуства администрације Бевацизумаба на Гинеколошком одлељењу у перидоу 04.2017-04.2018. У склопу увођења

лека на Гинеколошком одељењу је спроведена едукација особља о новом леку, начину адинистрације и праћењу потенцијалних нежељених ефеката и код сваке пацијенткиње је уведено праћење крвног притиска током адинистрације лека. Након спровођења обуке од стране лекара започета је и примена Бевацизумаба на одељењу.

Приказ: У периоду од 04.2017-04.2018. у ИОВ је према одобрењу Републичке Комисије за примену Бевацизумаба код карцинома јајника, укупно 19 пацијенткиња започело терапију. Четири пацијенткиње су завршиле терапију одржавања од укупно 12 месеци и у процесу су праћења. Код 10 пацијенткиња примена лека је у току. Код три пацијенткиње дошло је до прогресије основне болести и обуставе даље терапије. Код две пацијенткиње лек је обустављен због контраиндикација; неразјашњених учесталих хемоптизија и магнетном резонанцон потврђеном фистулом.

Најучестали споредни ефекти у овој групи били су хипертензија Г1/2 која је успешно купирана и ниједној пацијенткињи није прекинута терапија. Свим пацијенткињама са наведеним тегобама се у току хоспитализациј при отпусту саветује редовне контроле код надлежног кардиолога. Код једне пацијенткиње су се јавила епистакса Г1 која се спонтано повукла без прогресије те је администрација лека настављена.

Закључак: Администрација Бевацизумаба се и даље успешно спроводи на Одељењу гинекологије ИОВ уз заједнички рад и ангажовање лекара и медицинских сестара у циљу што конфорније администрације и праћења ефекта терапије код ове групе пацијенткиња.

Кључне речи: Карцином јајника, Bevacizumab

Референце:

1. Mandic Aljosa, Thurzo Laszlo, Nincic Dejan, Zivaljevic Milica, Dugandzija Tihomir, Berkecz Robert. (2013). Epidemiological data of ovarian cancer in Vojvodina and south great plain region in Hungary in 2007-2012 period: Crossbiomark IPA PROJECT HUSRB/1203/214/091. Archive of Oncology. 21. 97-100. 10.2298/AOO1304097M.
2. Robert A. Burger, Mark F. Brady, Michael A. Bookman, Gini F. Fleming, Bradley J. Monk, Helen Huang et al. for the Gynecologic Oncology Group. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med 2011;365:2473-83.
3. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al: Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 16:928-936, 2015.
4. J. A. Ledermann, F. A. Raja, C. Fotopoulou, A. Gonzalez-Martin, N. Colombo & C. Sessa on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013.

HPV тест као метод у скринингу карцинома цервикса

Татјана Булатовић
ДЗ Беране, Црна Гора

Хумани папилома вирус (HPV) је један од узрочника који је окривљен за рак грлића материце. Углавном се преноси сексуалним контактом. HPV је веома распрострањен, али већина заражених HPV-ом оздрави у периоду од 6 до 24 месеци, а да често и не зна да је била инфицирана. Међутим, имуни систем неких жена не успева да се ослободи HPV-а и ризик за појаву рака грлића материце је тада повећан. Потребно је неколико година да би промене на грлићу материце изазване вирусном инфекцијом која дуго траје, прешле у премалигне и малигне промене. Редовни прегледи имају за циљ да промене на грлићу материце открију рано, када могу лако да се отклоне. С тим циљем Црна Гора је започела организовани скрининг програм за рано откривање рака грлића материце, који је бесплатан за све жене старости од 30 до34 године у оквиру кога је као примарни скрининг тест изабран тест на HPV вирус. Сматра се да је у 25 до 30 % жена позитивно на неки од од онкогених типова HPV вируса.

Циљ нам је био да изнесемо успешност спровођења једномесечног скрининг програма у Беранама и упоредимо резултате HPV прокуженост добијене у првом месецу са резултатима из литературе.

Материјал и методе: Коришћени су подаци проспективне студије у оквиру организованог скрининга на карцином цервикса Укључене су жене старосне доби од 30 до 34 године. Свим женама ове старосне доби у оквиру организованог скрининга узима се узорак и шаље у Институт за јавно здравље у Подгорици где се методом PCR одређује присуство неког од онкогених вируса.

Резултати рада: Од фебруара 2018 године у Беранама се спроводи тест на HPV вирус као примарни тест у скринингу на карцином грлића материце. У фебруару 2018 године позвано је укупно 100 пацијенткиња. Од укупног броја позваних на преглед се јавило 57 или 57% позваних жена што сматра задовољавајућим одзивом. Од укупног броја тестираних код 5 пацијенткиња или 0,87% нађен је неки од онкогених типова HPV вируса. Код једне пацијенткиње или изолован HPV тип 16 док су код њих 4 изоловани неки од осталих HPV онкогених типова.

Закључак: HPV тестирање је због високе цене ограничено на старосну доб 30-34 године. Резултати добијени у првом месецу тестирања на HPV вирус

у Беранама указали су да је HPV прокуженост коју смо добили 0,87 % мања у односу на податке из литературе 25-30%. Аутори су мишљења да су ови резултати последица релативно малог узорка те је неопходно додатно испитивање. Ову методу требало би учинити доступним што већем броју жена јер правовремено откривање HPV позитивости је први корак у откривању премалигних и малигних промена цервикса. С обзиром на високу цену резултати ће показати економску оправданост овог теста у скрининг програму који се спроводи у ЦГ.

Промоција здравих стилова живота код пацијената током онколошког лечења / Promotion of healthy lifestyles in patients during oncological treatment

Милош Ивановић

Клиника за Онкологију Ниш / Department of Oncology Nis

Малигни тумори, после болести срца и крвних судова, представљају најчешћи узрок оболевања и умирања људи како у свету тако и у нашој земљи. Најбољи начин борбе против малигних болести је примарна превенција – спречавања настанка болести путем отклањања штетних деловања или путем увођења позитивног понашања.

Онколози не треба да изгубе из вида чињеницу да постоје значајна истраживања која показују корист здраве исхране, редовног вежбања и рестрикције пушења у смањењу ризика за многе коморбидитете (тј друге врсте рака, кардиоваскуларне болести, дијабетес и остеопороза) и нежељене ефекте (тј, умор и депресију) којима су преживели посебно склони. Тако, медицинско особље Онколошке клинике могу да помогну својим пацијентима у спровођењу постојећих Смерница Америчког друштва за канцер и охрабрује своје пацијенте да преузме активну улогу у остваривању општих превентивних здравствених стратегија.

Препоруке у исхрани онколошких пацијената подразумевају:

- Масти: 20-35%, засићене масти <10%
- Протеини: 10-35%, 0,8 г/кг
- Угљени-хидрати: 45-65% и влакна 14г/1000кцал и то из свежег поврћа, целог воћа и интегралних житарица.

Онколошки пацијенти би требало да се баве физичким активностима у складу са својим здравственим стањем, те разликујемо вежбе:

- Ниског интензитета
- Умереног интензитета
- Јачег интензитета
- Вежбе истезања

Пушење и конзумација алкохола су потпуно инкопатибилни са онколошким третманом као ни са здравим навикама којих би онколошки пацијенти требало да се придржавају.

Постоји директна веза између понашања након постављања дијагнозе и прогресије болести, релапса болести као и преживљавања. Зато се онколошким пацијентима истиче значај здравих стилова живота.

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД
ANNALS OF CANCEROLOGY SECTION
Зборник апстраката / Abstract Book

ИЗДАВАЧ	PUBLISHER
Канцеролошка секција Српског лекарског друштва	Serbian Medical Society Cancerology Section
ЗА ИЗДАВАЧА	ON BEHALF OF THE PUBLISHER
Радан Џодић	Radan Dzodic
УРЕДНИК	EDITOR
Нада Сантрач	Nada Santrac
ГРАФИЧКО ОБЛИКОВАЊЕ	DESIGN AND LAYOUT
Предраг М. Поповић	Predrag M. Popovic
ШТАМПА	PRINTED BY
Caligraph Београд	Caligraph Belgrade
ТИРАЖ	CIRCULATION
400 примерака	400 copies

CIP – Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616-006(048)

СРПСКО лекрско друштво (Београд). Канцеролошка секција. Канцеролошка недеља (55 ; 2018)
Анали Канцеролошке секције СЛД : зборник апстраката / [55. канцеролошка недеља [и] 32. симпозијум медицинских сестара-техничара онколошких институција Републике Србије [и] 12. форум за онколошке пацијенте, 31. октобар-3. новембар 2018., Београд] = Annals of Cancerology section : abstract book / [55th Cancerology week [and] 32nd Symposium of nurses-medical technicians of Serbian oncology institutions [and] 12th Oncology patients' forum, October 31st-November 3rd 2018, Belgrade]. - Београд : Канцеролошка секција Српског лекарског друштва = Belgrade : Serbian Medical Society Cancerology Section, 2018 (Београд : Caligraph). - 319 стр. ; 21 cm

Апстракти упоредо на срп. и енгл. језику. - Тираж 400.

ISBN 978-86-6061-099-9

1. Симпозијум медицинских сестара-техничара онколошких институција Републике Србије (32 ; 2018 ; Београд) 2. Форум за онколошке пацијенте (12 ; 2018 ; Београд)

а) Онкологија - Апстракти

COBISS.SR-ID 269486604

ISBN 978-86-6061-099-9