

Канцеролошка секција Српског лекарског друштва
Serbian Medical Society Oncology Section

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД

ANNALS OF ONCOLOGY SECTION

Зборник апстраката / Abstract Book

Београд, новембар 2019 / Belgrade, November 2019

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

Председник / President
Радан Џодић / Radan Dzodic

Секретар / Secretary
Нада Сантрач / Nada Santrac

Чланови / Members

Снежана Шушњар / Snezana Susnjar
Љиљана Стаматовић / Ljiljana Stamatovic
Синиша Радуловић / Sinisa Radulovic
Даворин Радосављевић / Davorin Radosavljevic
Сузана Васовић / Suzana Vasovic
Марина Никитовић / Marina Nikitovic
Весна Плешинац Карапанџић / Vesna Plesinac Karapandzic
Иван Марковић / Ivan Markovic
Срђан Николић / Srdjan Nikolic
Дејан Стојиљковић / Dejan Stojiljkovic
Марко Бута / Marko Buta
Ана Јовићевић / Ana Jovicevic
Љиљана Мијатовић Теодоровић / Ljiljana Mijatovic Teodorovic
Зорица Милошевић / Zorica Milosevic
Снежана Бошњак / Snezana Bosnjak
Ивана Божовић Спасојевић / Ivana Bozovic Spasojevic
Лазар Поповић / Lazar Popovic
Мирослав Гранић / Miroslav Granic
Даница Грујичић / Danica Grujicic
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 Oncology Section

Секција сестара у онкологији УМСТБС
Section of nurses in oncology UMSTBS

56. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 56th ONCOLOGY CONGRESS

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

33. Симпозијум медицинских сестара-техничара онколошких институција Републике Србије
33rd Symposium of nurses-medical technicians of Serbian oncology institutions

13. Форум за онколошке пацијенте
13th Oncology patients' forum

6–9. новембар 2019. / November 6th – 9th 2019
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

Радиотерапијска секција Српског лекарског друштва / Radiation Oncology Section of Serbian Medical Society

Српско друштво истраживача рака / Serbian Association for Cancer Research

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

Европско удружење онколошких хирурга / European Society of Surgical Oncology

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

Фондација Њ.К.В. Принцезе Катарине / HRH Crown Princess Katherine Foundation

56. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 56th ONCOLOGY CONGRESS

Председник конгреса / Congress President

Радан Џодић / Radan Dzodic

Председник Канцеролошке секције СЛД / President of SMS Oncology Section

Секретар конгреса / Congress Secretary

Нада Сантрач / Nada Santrac

Секретар Канцеролошке секције СЛД / Secretary of SMS Oncology Section

Научни и организациони одбор / Scientific and Organizing Committee

Радан Џодић / Radan Dzodic
Снежана Шушњар / Snezana Susnjar
Иван Марковић / Ivan Markovic
Нада Сантрач / Nada Santrac
Снежана Бошњак / Snezana Bosnjak
Ивана Божовић Спасојевић / Ivana Bozovic Spasojevic
Марина Никитовић / Marina Nikitovic
Весна Плешинац Карапанџић / Vesna Plesinac Karapandzic
Даворин Радосављевић / Davorin Radosavljevic
Љиљана Стаматовић / Ljiljana Stamatovic
Срђан Николић / Srdjan Nikolic
Ана Јовићевић / Ana Jovicevic
Мирјана Бранковић Магић / Mirjana Brankovic Magic
Радмила Јанковић / Radmila Jankovic
Петар Радловић / Petar Radlovic
Нада Бабовић / Nada Babovic
Лидија Кандолф Секуловић / Lidija Kandolf Sekulovic
Зорица Милошевић / Zorica Milosevic
Зорка Миловановић / Zorka Milovanovic
Синиша Радуловић / Sinisa Radulovic
Биљана Кукић / Biljana Kukic
Вицко Ференц / Vicko Ferenc
Лазар Поповић / Lazar Popovic
Светлана Берат / Svetlana Berat

Почасни одбор / Honorary Committee

Martin Walz (Немачка / Germany)
Hedvig Hricak (САД / USA)
Heiko Schoder (САД / USA)
Franco Roviello (Италија / Italy)
Даница Грујичић / Danica Grujicic (Србија / Serbia)
Драган Радовановић / Dragan Radovanovic (Србија / Serbia)
Милош Бјеловић / Milos Bjelovic (Србија / Serbia)
Servet Bölükbas (Немачка / Germany)
Marc Tischkowitz (Енглеска / England)
Andreas Brandl (Португалија / Portugal)
Frank Gansauge (Немачка / Germany)

33. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 33rd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Стручни одбор / Scientific Committee

Мирјана Гавриловић / Mirjana Gavrilovic
председник / president
Јасмина Паунковић / Jasmina Paunkovic
Марија Гошовић / Marija Gosovic
Зорица Маринковић / Zorica Marinkovic
Драган Коџо / Dragan Kodzo
Снежана Чурић / Snezana Curic
Вера Мандић / Vera Mandic
Драгана Мушикић Кракер / Dragana Musikic Kraker
Даница Павловић / Danica Pavlovic
Сандра Спајић / Sandra Spajic
Весна Радојичић / Vesna Radojicic
Јелена Ћировић / Jelena Cirovic

Организациони одбор / Organizing Committee

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

САДРЖАЈ / CONTENT

56. КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА / 56th ONCOLOGY CONGRESS

Пленарна предавања / Plenary Lectures 7

Метастатски меланом: нежељени ефекти системског лечења – подаци из националног регистра Србије 2017–2019 / Metastatic melanoma: side effects of systemic therapy – Serbian national registry data 2017–2019 13

Токсични ефекти системске терапије – прикази случајева / Toxic effects of systemic therapy – case reports 21

Водич за кожну токсичност код примене ЕГФР инхибитора / Practice guidelines for EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities 35

Биопсијске процедуре на променама у дојкама / Biopsy procedures on breast lesions 45

Неоадјувантна терапија карцинома дојке – предлог за ажурирање националног водича / Neoadjuvant therapy in breast cancer – proposal for national guidelines update 53

Актуелне контроверзе у хирургији рака дојке / Current controversies in breast cancer surgery 63

Ескалација и деескалација адјувантног лечења код карцинома дојке / Escalation and deescalation of adjuvant treatment in breast cancer 73

Минимално инвазивна хирургија рака – state of the art / Minimally invasive cancer surgery – state of the art 83

Форум за пацијенте и чланове породица: исхрана и начин живота код оболелих од рака / Forum for patients and family members: nutrition and lifestyle in cancer patients 95

Нови трендови у радиотерапији / New trends in radiotherapy 101

Изазови молекуларне дијагностике у клиничкој пракси / Challenges of molecular diagnostics in clinical practice 133

Штетне герминативне мутације и њихов значај за клиничку праксу / Germline mutations and their clinical significance 153

Актуелности у гинеколошкој онкологији / Novelties in gynecological oncology 163

Адјувантна хемиотерапија карцинома колона / Adjuvant chemotherapy of colon cancer 175

Мултимодално лечење раног и локално одмаклог карцинома ректума / Multimodal treatment of early and locally advanced rectal carcinoma 185

Системско лечење метастатског карцинома колоректума / Systemic treatment of metastatic colorectal carinoma 195
Метастазе у јетри колоректалног карцинома / Colorectal carcinoma liver metastases ... 203
Усмене презентације одабраних апстраката / Oral presentations of selected abstracts.. 209
Изложба постера / Poster exibition 231

33. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 33rd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Савремени приступ у лечењу и здравственој нези код оболелих од карцинома дојке.. 271
Делокруг рада медицинске сестре у неуроонкологији 283
Новине у супортивној онкологији 293
Усмене презентације: Искуства у клиничкој пракси медицинских сестара – техничара у онкологији 301
Постер презентација 327

ПЛЕНАРНА ПРЕДАВАЊА
PLENARY LECTURES

New Horizons in Oncologic Imaging
Hedvig Hricak. 9

The role of PET imaging in the diagnosis and follow-up of patients with cancer (emphasis on solid tumors)
Heiko Schöder 10

New Horizons in Oncologic Imaging

Hedvig Hricak

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Cancer care—including imaging—is undergoing profound change. Over the last quarter century, researchers have been assembling the increasingly precise biological syntax and lexicon that are now shaping modern oncology. Shifting public expectations and technological break-throughs are furthermore intensifying progress toward precision oncology.

Imaging already plays essential roles throughout the cancer care pathway, from diagnosis to treatment planning and follow-up. Now, due to advances in various areas, imaging is poised to play an increasingly critical role in the growth of value-driven, molecularly-based precision oncology. This lecture will focus on emerging opportunities in oncologic imaging and the need to embrace and implement them.

Molecular imaging is opening new horizons in precision oncology. An assortment of new tracers for molecular imaging with PET are in clinical trials, and many more are in development. This growing armamentarium of tracers will further aid in treatment selection and treatment follow-up; create new avenues for the assessment of pharmacodynamics during drug development; and facilitate biologically-targeted biopsies by allowing non-invasive assessment of biological heterogeneity within and across all tumors sites. In addition, new molecular imaging technologies such as hyperpolarized (HP) MRI and PET/MRI using new targeted traces are being employed in clinical trials. The expanding array of molecular imaging tracers and technologies, especially HP MRI, will also offer new biomarkers of early treatment response in the absence of tumor size changes, thereby assisting in drug development and the patient-specific optimization of therapy. Furthermore, the development of theranostics – approaches that combine targeted imaging with tar-

geted radionuclide therapies – is also expanding role of molecular imaging in oncology.

The ability of IR to contribute to precision oncology is increasing as well. Today, advanced IR suites feature combinations of angiography with cross-sectional imaging modalities such as CT, MRI and in some cases even PET/CT. These modalities are expanding the ability of IR physicians to help characterize tissue in a minimally invasive fashion. Performance of targeted biopsies by IR physicians is becoming increasingly essential to diagnosis and treatment selection for precision oncology. In addition, advances in IR-guided targeted therapies are proliferating, and new combination therapies are being introduced.

In the midst of all the changes described above, cognitive computing is set to transform the whole field of radiology. Cognitive computing will not only improve the efficiency of radiology workflow, it will also introduce quantitative measurements into daily clinical practice, as post-processing tools will increasingly enable cross-sectional imaging studies to be converted into hundreds or even thousands of quantitative, "radiomics" features. These quantitative features, in combination with other sources of "big data," will provide valuable prognostic and predictive imaging biomarkers.

The clinical dissemination of these many new tools and approaches will alter and further strengthen the roles of imaging in cancer care. It will further enrich our knowledge of disease-relevant molecular data and make the goal of integrated diagnostics achievable—allowing us to combine information on morphology, function and metabolism in increasingly powerful diagnostic and clinical decision-making algorithms.

The role of PET imaging in the diagnosis and follow-up of patients with cancer (emphasis on solid tumors)

Heiko Schöder

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

Combined positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has become a major imaging tool in the evaluation of many malignancies, for the initial evaluation of the extent of disease (staging), selection of patients for clinical trials, planning of surgical or radiation treatment, evaluation of treatment response, and to derive prognostic information. The most widely

used (and most successful) radiotracer for clinical PET/CT is 18F fluorodeoxyglucose. However, a large number of other radiotracers have been synthesized, resembling naturally occurring molecules (such as amino acids or choline labeled with 11C or 18F), ligands that bind to specific receptors (such as 18F fluoro-dihydro-testosterone binding to the androgen receptor in prostate cancer and various agents binding to the prostate specific membrane antigen, PSMA), peptides, antibodies and antibody fragments. In this presentation, we will mainly focus on head and neck cancer and prostate cancer as model diseases to show the utility of PET-based molecular imaging.

At the time of primary staging, PET is mainly used to assess the extent of local and distant metastatic disease (whereas the primary tumor is oftentimes best described by structural imaging modalities such as CT and MRI. Studies in several diseases, including head and neck cancer and lung cancer, have shown that FDG-PET is more accurate than conventional imaging studies in defining the presence of regional and distant metastases. This improved staging accuracy has caused a phenomenon known as "stage migration". In addition, while the local extent of many malignancies and their relationship to adjacent critical structures is best described by CT or MRI, PET images of the primary tumor nevertheless provide valuable prognostic information, either by analyzing the intensity of the PET signal (measured by standardized uptake value, SUV) or by enumerating the number of PET-avid lesions or measuring the PET metabolic tumor volume. This may be helpful in identifying patients at high risk for recurrence who may benefit from more aggressive therapies or closer surveillance after completion of therapy. The response to standard chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, or small molecule inhibitors can be monitored by PET. PET-specific response criteria have been defined and validated. Some modern therapies, such as immune checkpoint inhibitors, pose challenges to this traditional response assessment and may be associated with specific side effects that can be detected early on PET imaging. This will be discussed in some detail in the presentation. Overall, response assessment by PET has become routine for many malignancies, and changes in patient management have occurred because PET oftentimes characterizes the treatment response earlier and more accurately than structural imaging. For instance, neck dissection is no longer routinely performed in patients with head and neck cancer after the end of chemoradiotherapy. Similarly, PET imaging of tumor hypoxia is used in experimental protocols aimed at de-escalation of standard chemoradiotherapy in head and neck cancer.

Important for successful PET imaging, and more critical than for many other imaging modalities, is the standardization of the conditions under which images are obtained (e.g., logistic factors, such as radiotracer uptake time; patient-related factors such as blood glucose or hormone levels; and technical factors, such as scanners and image reconstruction parameters). Above all, it is important to understand that PET is not only a tool to localize cancer, but additionally opens a window towards an improved understanding of tumor biology by characterizing the phenotypic features of cancers (such as metabolism, proliferation and receptor expression) and their micro environment (such as hypoxia, acidity, and infiltration by and activation of immune cells that participate in the local anticancer response). In some instances, agents labeled with short lived isotopes for PET imaging can also be labeled with isotopes with longer half-life time that are emitting alpha or beta radiation for therapeutic purposes. This so-called theranostics approach is one of the major recent innovations in the treatment of cancer and is increasingly becoming a clinical reality.

Key words: positron emission tomography; response; prognosis; head and neck cancer; prostate cancer

МЕТАСТАТСКИ МЕЛАНОМ: НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ СИСТЕМСКОГ ЛЕЧЕЊА – ПОДАЦИ ИЗ НАЦИОНАЛНОГ РЕГИСТРА СРБИЈЕ 2017–2019

METASTATIC MELANOMA: SIDE EFFECTS OF SYSTEMIC THERAPY – SERBIAN NATIONAL REGISTRY DATA 2017–2019

Токсичност таргет и инхибитора контролних тачака у терапији метастатског меланома у Србији 2017–2019: подаци из Регистра за меланом Интерсекцијског одбора за меланом СЛД
Кандолф-Секуловић Л, Бабовић Н, Николин Б, Радевић Т, Јушкић К, Ђокић М, Нерић Д, Матковић С, Тирнанић Т, Видовић В, Мијушковић Ж, Новаковић М и чланови Одбора за меланом СЛД 15

Targeted and immunotherapy toxicities in metastatic melanoma treatment: analysis of data from the Serbian Melanoma Group Registry-EuMelaReg
Kandolf-Sekulović L, Babović N, Nikolin B, Juškić K, Dujović B, Djokic M, Radević T, Tirnanić T, Nerić D, Matković S, Vidović V, Novaković M and members of the Serbian Melanoma Group 16

Токсична епидермална некролиза узрокована вемурафенибом – приказ случаја / Vemurafenib induced toxic epidermal necrolysis – a case report
Tatjana Radevic, Dusan Mihajlovic, Miroslav Dinic, Nenad Petrov, Zeljko Mijuskovic, Lidija Kandolf Sekulovic. 17

Нежељени догађаји имунотерапије пембролизумабом код пацијента са меланомом – приказ случаја
Сузана Матковић, Нада Бабовић, Кристина Јушкић, Милица Ђокић 18

Side effects of pemrolizumab immunotherapy in a patient with melanoma – A case report
Suzana Matković, Nada Babović, Kristina Juškić, Milica Đokić 19

Токсичност таргет и инхибитора контролних тачака у терапији метастатског меланома у Србији 2017–2019: подаци из Регистра за меланом Интерсекцијског одбора за меланом СЛД

Кандолф-Секуловић Л[1], Бабовић Н[2], Николин Б[3], Радевић Т[1], Јушкић К[2], Ђокић М[2], Нерић Д[2], Матковић С[2], Тирнанић Т[1], Видовић В[3], Мијушковић Ж[1], Новаковић М[4] 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 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. Формиран је од 2013. године, а од 2017. године нова верзија развијена је у сарадњи са Европским регистром за меланом и Групом за меланом Централне и југоисточне Европе. Подаци о терапији метастатског меланома у 3 онколошка центра у Србији су сакупљана и анализирана, са фокусом на нежељене ефекте циљане и имунотерапије.

Методе: Регистар за меланом је формиран од стране Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекарског друштва, према важећој 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 епидеми-

олога Института за јавно здравље "Милан Јовановић Батут", као и детаљне клиничке податке о факторима ризика, иницијалној дијагнози, лечењу, нежељеним ефектима терапије и току болести у пет онколошких центара који лече оболеле од меланома. За потребе ове студије анализирани су подаци из три онколошка центра који су уносили податке у току 2019. Године у нову верзију регистра.

Резултати: Подаци о дијагностиции и терапији метастатског меланома у периоду од 2017.-2019. су сакупљани и анализирани са фокусом на нежењене ефекте терапије. 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, дужин одговора и нежељеним ефектима терапије: учесталости, терапијски приступ нежељеним ефектима и исхода.

Закључак: Анализе из претходних студија и анализа која је у току указује на значај имплементације клиничког регистра ради праћења терапијских исхода и процене ефикасности и безбедности иновативних терапија за метастатски меланом. На основу анализираних података и образаца лечења, још увек постоји значајан недостатак у терапији метастатског меланома, због недоступности комбиноване таргет терапије БРАФ и МЕК инхибиторима и комбиноване имунотерапије анти-CTLA-4+анти-PD1 у циљу унапређења дијагностике и терапије пацијената са метастатским меланом.

Targeted and immunotherapy toxicities in metastatic melanoma treatment: analysis of data from the Serbian Melanoma Group Registry-EuMelaReg

Kandolf-Sekulović L[1], Babović N[2], Nikolin B[3], Juškić K[2], Dujović B[1], Djokic M[2], Radević T[1], Tirnanić T[1], Nerić D[2], Matković S[2], Vidović V[3], Novaković M[4] 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],[4] Institute of Oncology of Vojvodina, Medical Faculty, University of Novi Sad, [4] Clinical Center of Serbia

Introduction: Serbian Melanoma Registry was first established in 2013 according to the national legal procedure and since 2017 is further developed

in cooperation with European Melanoma Registry consortium and Central and South-East European Melanoma Group, in order to improve the registration of melanoma, since epidemiological registry frequently lack sufficient data on clinicopathological characteristics and treatment patterns of disease. Data on treatment patterns of metastatic melanoma in 3 oncology centers from the newly established registry, with a focus on toxicities from targeted therapy and immunotherapy were collected and analyzed.

Materials and methods: Data on patients treated from 1st March 2017 to 01. October 2019 at three tertiary oncology centers in Serbia were collected and following parameters were analyzed: demographic data (age, gender), clinico-pathological characteristics (TNM stage at diagnosis, Breslow thickness, ulceration and mitoses, SLNB status at diagnosis, clinical stage, site of metastases, number of involved organ, LDH and S100 level before treatment), treatment patterns (type of treatment, best overall response, duration of response, reason for discontinuation, second-line treatment). Descriptive statistics was used for statistical analysis. Frequency, action taken and outcome of adverse events was recorded, analyzed and will be presented.

Conclusion: Implementation of national clinical registries is necessary for better analysis of treatment patterns and also better evaluation of efficacy and safety of treatment in real-world setting Based on the recorded treatment patterns there is still large unmet need for medicines for metastatic melanoma, particularly combination therapies; BRAF+MEk inhibitor and anti-CTLA-4+anti-PD1 therapy.

Токсична епидермална некролиза узрокована вемурафенибом – приказ случаја
Vemurafenib induced toxic epidermal necrolysis – a case report

Tatjana Radevic[1], Dusan Mihajlovic[1], Miroslav Dinic[1], Nenad Petrov[2], Zeljko Mijuskovic[1], Lidija Kandolf Sekulovic[1]

[1]Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia; [2] Institute for Pathology and Forensic Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Introduction: Vemurafenib is a commonly used selective BRAF inhibitor for unresectable or advanced melanoma patients with BRAF mutations. It is as-

sociated with the risk of developing life-threatening mucocutaneous reaction including Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) 4 to 30 days after the onset of drug exposure.

Case report: a 50-year-old male patient was treated with vemurafenib for IV stage melanoma. On day 23, the patient presented with fever, malaise and maculopapular rash on the trunk. The rash progressed after two days to the extremities and covered >30% of body surface area. We also observed facial erythema and edema, painful buccal erosions and hemorrhagic crusts of the lips. There was no prior history of an allergies, hypersensitive drug reactions and the patient denied consumption of any other medications. Laboratory investigation included the following: complete blood count, liver and kidney function tests, electrolytes were within normal limits. Blood culture was sterile and serology for hepatitis and HIV infection were negative. Histopathologic examination of the skin demonstrated necrotic keratinocytes in suprabasal layers and moderate dense inflammatory infiltrates in papillary dermis of lymphocytes, neutrophils and eosinophils that support the diagnosis of TEN. Direct immunofluorescence microscopy did not reveal any deposits of immunoglobulin or complement. Vemurafenib was discontinued immediately and initial treatment with methylprednisolone was introduced at a dose of 1 mg/kg/day. Complete remission was achieved and patient after few weeks successfully switch to dabrafenib and trametinib therapy.

Conclusion: this case highlights the importance of awareness of the risk of severe cutaneous adverse events associated with target therapy for patients with metastatic melanoma and possibility of successfully switch to dabrafenib and trametinib combination for patients with metastatic melanoma.

Keywords: allergic reaction, BRAF inhibitor, dabrafenib vemurafenib switch, toxic epidermal necrolysis.

Нежељени догађаји имунотерапије пембролизумабом код пацијента са меланомом – приказ случаја

Сузана Матковић[1], Нада Бабовић[1], Кристина Јушкић[1], Милица Ђокић[1]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Отриће нових лекова, укључујући имунотерапију, драматично је променило парадигму лечења иноперабилног, локално-узнапредовалог и/или ме-

тастатског меланома. Имунотерапијски лекови (анти ПД-1, анти ЦТЛА-4) саставни су део терапијских водича за лечење многих тумора укључујући меланом, а од недавно и као адјувантна терапија високо ризичног меланома. Нови лекови су донели читав спектар различитих, имунолошки повезаних нежељених догађаја који се разликују од нежељених догађаја стандардне, цитотоксичне терапије како по механизму настанка, по својим карактеристикама, времену јављања, али и по начину лечења. Могу се манифестовати на било ком органу : кожа, дебело црево, ендокрини органи, јетра, плућа итд. Са све већим бројем пацијента који се лече имунотерапијом документују се мање чести или неуобичајни нежељени догађаји. Терапијски третман нежељених догађаја имунотерапије, као и привремен или трајни прекид терапије зависи од градуса нежељеног догађаја, сходно препорукама.

У овом раду ће бити приказан ток болести пацијента са БРАФ мутираним метастатским меланомом леченим имунотерапијом пембролизумаб и нежељени догађаји који су се јавили током терапије, као и њихов начин лечења.

Кључне речи: меланом, метастазе, имунотерапије, нежељени догађаји

Side effects of pemrolizumab immunotherapy in a patient with melanoma – A case report

Suzana Matković, Nada Babović, Kristina Juškić, Milica Đokić

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

The discovery of new drugs, including immunotherapy, has dramatically changed the treatment paradigm for inoperable, locally advanced and / or metastatic melanoma. Immunotherapy drugs (anti PD-1, anti CTLA-4) are an integral part of therapeutic guides for the treatment of many tumors, including melanoma, and more recently as adjuvant therapy for high-risk melanoma. The new drugs have brought a whole range of different, immune-related side effects that are different from the side effects of standard, cytotoxic therapy both in their mechanism of origin, in their characteristics, in their timing, and in the way they are treated.

They can manifest on any organ: skin, colon, endocrine organs, liver, lungs, etc. With increasing numbers of patients being treated with immunotherapy, less common and uncommon side effects have been documented. Therapeu-

tic treatment for side effects of immunotherapy, as well as temporary or permanent discontinuation of therapy, depends on the grade of the side effect, as recommended.

This paper will outline the course of the disease of a patient with BRAF mutated metastatic melanoma treated with immunotherapy pembrolizumab and the side effects that occurred during that therapy, as well as their treatment modality.

Keywords: melanoma, metastases, immunotherapy, adverse events

Literature:

1. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas H, et al. Cancer Immunology and immunotherapy in melanoma and other skin tumors. Annals of Oncol 2017; 28 (sup5): 605-649
2. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl_4):iv119-iv142.
3. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. Front Pharmacol 2017; 8:49.
4. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015; 26(12):2375-2391.
5. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. Cancer Treat Rev 2017; 58:70-76.

ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ СИСТЕМСКЕ ТЕРАПИЈЕ – ПРИКАЗИ СЛУЧАЈЕВА
TOXIC EFFECTS OF SYSTEMIC THERAPY – CASE REPORTS

Тежак облик мукозитиса код пацијента са метастатским неситноћелијским карциномом плућа на терапији пембролизумабом – приказ случаја
Владимир Николић, Снежана Бошњак, Јелена Спасић, Феђа Ђорђевић, Неда Николић, Марија Ристић, Ана Пуцар, Даворин Радосављевић, Душан Шкиљевић. . . . 23

High grade mucositis in patient with metastatic non-small cell lung cancer treated with pembrolisumab – case report
Vladimir Nikolic, Snezana Bosnjak, Jelena Spasic, Fedja Djordjevic, Neda Nikolic, Marija Ristic, Ana Pucar, Davorin Radosavljevic, Dusan Skiljevic 25

Неуропатија изазвана недељном применом паклитаксела
Кристина Шеровић, Зоран М. Томашевић, Ивана Божовић- Спасојевић, Ивана Минић, Јелена Облаковић-Бабић, Вера Јокић, Марина Чаламаћ, Зорица И. Томашевић 27

Paclitaxel-induced peripheral neuropathy
Kristina Šerović, Zoran M. Tomašević, Ivana Božović-Spasojević, Ivana Minić, Jelena Oblaković-Babić, Vera Jokić, Marina Čalamać, Zorica I. Tomašević 28

Мучнина и повраћање код младих жена лечених (АЦ и ПЕБ) хемиотерапијом: прикази случајева / Chemotherapy (AC and PEB) induced nausea and vomiting in young female patients: case reports
Ђорђевић Ф, Жилић А, Бошњак С, Шушњар С, Димитријевић Ј, Караферић А 30

Кожна токсичност изазвана вемурафенибом код пацијента са меланомом коже Skin toxicity of vemurafenib in patient with skin melanoma
Жилић А, Матковић С, Шкиљевић Д, Димитријевић Ј, Шеровић К, Бошњак С, Бакић Н . . 33

Тежак облик мукозитиса код пацијента са метастатским неситноћелијским карциномом плућа на терапији пембролизумабом – приказ случаја

Владимир Николић[1], Снежана Бошњак[1], Јелена Спасић[1], Фења Ђорђевић[1], НедаНиколић[1], Марија Ристић[1], Ана Пуцар[2], Даворин Радосављевић[1], Душан Шкиљевић[3]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије; [2] Клиника за парадонтологију и оралну медицину; [3] Клиника за дерматовенерологију КЦС

Увод: Имунотерапија је стандард у лечењу пацијената са метастатским неситноћелијским карциномом плућа. Подразумева примену ПД1/ПД-Л1 инхибитора и користи се за лечење многих типова тумора. Пембролизумаб је моноклонално антитело које везује и блокира ПД-1 лоциран на лимфоцитима. Лек се примењује у лечењу пацијената са карциномом плућа који немају мутацију ЕГФР и АЛК гена (тзв. "онкогени драјвери"), а код којих постоји повишена експресија ПД-Л1. Механизам дејства имунолошке терапије односно блокада ПД1 рецептора, олакшава имунолошком систему да нападне сопствене ћелије и ткива, те сходно томе имунотерапија има специфичан профил нежељених дејстава. То су имунотерапијом изазвана нежељена дејства (ирАЕ, енгл. immune related adverse events). Већина нежељених ефеката су благог интезитета, али у око 10% случајева пацијенти развијају озбиљне, животно угрожавајуће токсичности високог степена (гр. 3–4). Фаталне токсичности су ретке, у мање од 1% пацијената и најчешће се јављају на почетку третмана. Ипак, имајући у виду број пацијента на овој врсти терапије, апсолутан број ових токсичности је прилично висок. Нежељена дејства имунотерапије се најчешће манифестују на кожи (макулопапуларни раш, витилиго, псоријаза), дигестивном тракту (ентероколитис, хепатитис, панкреатитис...), ендокриним жлездама (хипо-

тироидизам, хипофизитис, инсуфицијенција надбубрежних жлезда, дијабетес...), плућима (пнеумонитис, плеурална ефузија, саркоидоза...), нервном систему (периферна неуропатија, асептични менингитис, енцефалопатија, мијелитис...), бубрезима (нефритис, гломерулонефритис...), мускуло-скелетени систем (артритис, миопатија), срцу (перикардитис, миокардитис), очима (увеитис, коњуктивитис, блефаритис...). Лечење имунотерапијом изазваних нежељених догађаја је новина за многе лекаре укључене у третман онколошких болесника.

Приказ случаја: Пацијент кога презентујемо има метастатски, неситноћелијски карцином плућа и лечи се применом имунотерапије. У време постављања дијагнозе имао је 66 година. Након иницијалних симптома, упућен је бронхологу ради даље дијагностике. Постављена је дијагноза неситноћелијског аденокарцинома плућа са метастазама у мозгу, костима и лимфним жлездама медијастинума. Даље анализе нису детектовале мутацију ЕГФР, али су указале на високу експресију ПД-Л1(80%), те је започето лечење применом Пембролизумаба. Такође, спроведена је палијативна зрачна терапија ледираног пршљена Тх6 (ТД 8 греја/1сеанса) и ендокранијума (ТД 30 греја/10 сеанси). Примењено је 18 циклуса терапије, у тронедељном режиму давања, уз стабилизацију болести као најбољи терапијски одговор. Након 18ог циклуса развио је тежак облик мукозитиса (гр.4). На пријему се жали на крварење усница, које су изразито болне, као и на ране у усној дупљи и на језику које онемогућавају узимање воде и хране.

Објективно се уочава хеилитис, са крварењем усница. У усној дупљи језик и десни су обложени псеудомембранама. Меко и тврдо непце са слузокожом која је мат бела и без сјаја, а присутна је и орофарингеална кандидијаза (мукозитис гр.4, као последица примењеног лека).

Одмах по хитном пријему и иницијалној дијагностици, започели смо лечење применом параентералних кортикостероида метилпреднизолон, 2 мг/кг. Такође ординирана је терапија бола, ради омогућавања пероралног уноса (морфин и.в. по сатници, а потом је апликован фентанилски фластер), антибиотска и антигљивична терапија, уз парентералну исхрану. Спроведена је локална нега применом кортикопрепрата, као и одговарајућим растворима за испирање усне дупље и негу усана. Након ординиране терапије долази до значајног побољшања налаза. Пацијент је наставио примену системских кортикостероида уз постепено смањивање дозе лека, као и дотадашњу локалну негу. Све време је праћен од стране мултидисциплинарног тима састављеног од клиничког

фармаколога, онколога, оралног хирурга, дерматолога и тима онколошких сестара.

Закључак: Рана идентификација и третман нежељених дејстава имунотерапије је важна за санирање и краће трајање истих.

Кључне речи: имунотерапија; пембролизумаб; мукозитис

High grade mucositis in patient with metastatic non-small cell lung cancer treated with pembrolisumab – case report

Vladimir Nikolic[1], Snezana Bosnjak[1], Jelena Spasic[1], Fedja Djordjevic[1], Neda Nikolic[1], Marija Ristic[1], Ana Pucar[2], Davorin Radosavljevic[1], Dusan Skiljevic[3]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia; [2] Clinic for Paradontology and Oral medicine; [3] Clinic of Dermatovenerology KCS

Introduction: Immunotherapy has become the mainstay in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. It includes PD1/PD-L1 inhibitors and was introduced as a treatment option in various cancers types. Pembrolisumab is a therapeutic antibody that binds to and blocks PD-1 located on lymphocytes. It is indicated in lung cancer patients without genetic alterations (oncogenic drivers) in EGFR and ALK genes, with high expression of PD-L1. The mechanism of action allows the immune system to attack the body itself more easily, so checkpoint inhibitors like Pembrolizumab have specific side effects. By increasing the activity of the immune system, they can induce so called immune-related Adverse Events (irAE). Most irAEs remain mild in intensity, but around 10% of patients will develop severe, sometimes life-threatening, grade 3–4 toxicities. Fatal toxicities are rare, reported in less than 1% of patients and tend to occur very early in treatment. Having in mind the growing number of patients on immunotherapy, absolute number of these toxicities is very high. Immune related adverse events can affect the skin (maculopapular rash, vitiligo, psoriasis..), the digestive tract (enterocolitis, hepatitis, pancreatitis..), the endocrine glands (hypothyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency, diabetes), the lungs (pneumonitis, pleural effusion, sarcoidosis), the nervous system (peripheral neuropathy, aseptic meningitis, encephalopathy, myelitis...), the kidney (nephritis, glomerulonephritis), the

musculo-articular system(arthritis, myopathies) , the heart (pericarditis, myocarditis) or the eyes (uveitis, conjunctivitis, blepharitis...). The clinical management of immune related adverse events is new to many doctors included in treatment of cancer patients.

Case report: In our case study, we present a patient with metastatic non-small cell lung cancer on immunotherapy treatment. At the time of diagnosis he was 66 year old. After initial symptoms, he was referred to bronchologist for further workup. Diagnosis of non-small cell lung adenocarcinoma with brain, bone and mediastinal metastases was established. Further tumor analysis didn't reveal EGFR mutation, but PD-L1 expression was high (80%), so we initiated treatment with Pembrolisumab. Also, palliative radiotherapy of affected Th6 (TD 8Gy/1 shoot) and whole brain radiotherapy (TD 30 Gy/10 shoots) were delivered. He received 18 cycles of immunotherapy, every 3 weeks, with disease stabilization as best treatment response. After 18th cycle, he developed high grade mucositis (gr 4). He complained of cracking and bleeding from his lips, ulcers in his mouth, which are quite painful, disabling intake of food and water.

Physical exam, revealed cheilitis with bleeding lips. In the oral cavity, tongue and gums are covered with pseudomembranes. The mucosa of soft and hard palate was whitish, without glow and oral candidiasis was present (grade 4 mucositis as a consequence of delivered medication)

Immediately upon his admission and initial workup, we initiated treatment with parenteral glucocorticoids methylprednisolone 2 mg/kg. Also, analgesic therapy to make per oral delivery possible (morphine i.v. and later fentanyl patch) , antibiotic, antimycotic therapy, parenteral nutrition were given. Along with systemic measures, local supportive care was applied (topical corticosteroid, mouthwash, soft toothbrushes...). After treatment initiation, patient had substantial recovery, so we continue our treatment with local supportive care measures and systemic corticosteroid with dose tapering. He was treated by the multidisciplinary team of clinical pharmacologist and supportive care specialist, oncologist, oral surgeon, dermatologist and oncology nurses

Conclusion: Early identification and proper treatment of immune related adverse events are essential to limit their duration and severity.

Key words: immunotherapy; pembrolisumab; mucositis

Неуропатија изазвана недељном применом паклитаксела

Кристина Шеровић[1], Зоран М. Томашевић[1], Ивана Божовић-Спасојевић[1], Ивана Минић[1], Јелена Облаковић-Бабић[1], Вера Јокић[1], Марина Чаламаћ[1], Зорица И. Томашевић[1]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Увод: Развој неуропатије изазване применом паклитаксела зависи од примењене дозе лека, временског трајања инфузије, режима примене терапије и коморбидитета који утичу на периферне нервне завршетке као што је дијабетес [1, 2, 3]. У клиничкој слици доминирају тегобе у виду трњења, пецкања, жарења са симетричном дистрибуцијом по типу чарапа и рукавица [1]. Иако су симптоми у побољшању или се у потпуности повуку неколико месеци након завршетка терапије, код пацијената код којих су се јавили у тешкој форми перзистирају значајно дуже [2]. Једна од студија је показала да је до 80% пацијената имало симптоме неуропатије до две године од комплетирања терапије, 25% је пријавило озбиљне тегобе по типу трњења у шакама и стопалима [4]. Још увек не постоји ефикасна превенција, али постоје препоруке за терапију код већ развијене паклитакселом узроковане неуропатије [5].

Циљ: Анализирали смо учесталост и тежину периферне неуропатије, учесталост редукције дозе и превременог прекида терапије код пацијенткиња са раним и локално узнапредовалим карциномом дојке које су примале недељни паклитаксел у дози 70-90мг/м^2 у Дневној болници за хемиотерапију Института за онкологију и радиологију Србије. Све пацијенткиње су праћене до повлачења симптома периферне неуропатије.

Методе: За евалуацију смо користили ФАЦТ/ГОГ- Нтх упитник, недељно током терапије паклитакселом, и у интервалу 3-6 месеци након завршетка терапије.

Резултати: Током једногодишњег периода (Јул 2015- Јул 2016. године) лечено је 129 пацијенткиња са раним и локално узнапредовалим карциномом дојке, од тога 65 (50,4%) неоадјувантним и 64 (49,6%) адјувантним недељним паклитакселом, медијане старости 59 година (ранг 32-78). Паклитакселом узрокована неуропатија је регистрована код 83 (64,3%) пацијенткиње, градус 1 код 48/129 (37,2%), градус 2 код 33/129 (25,6%), док су 2 пацијенткиње (1,5%) развиле неуропатију градуса 3. Редукција дозе лека и превремени прекид терапије су примењени код неуропатије градуса 2 и 3. Редукција

дозе лека је забележена код укупно 74 недељне апликације, од тога 47 (63,5%) због неуропатије узроковане паклитакселом, 27 (36,5%) због друге токсичности терапије. Превремени прекид терапије (мање од 12 недељних апликација паклитаксела) је забележен код 16/129 (12,4%) пацијенткиња, код 9/129 (6,98%) због неуропатије узроковане паклитакселом градуса 2 и 3, код 7/129 (5,42%) због других разлога (дубока венска тромбоза, пнеумонија, прогресија болести). Пацијенткиње код којих је терапија паклитакселом превремено прекинута су примиле просечно 7,5 недељних апликација (ранг 3-11). Симптоми периферне неуропатије градус 2 и 3 су перзистирали просечно 4,5 месеци након завршетка терапије (ранг 1-17).

Закључак: У нашем истраживању учесталост неуропатије узроковане паклитакселом свих градуса је била 64,3%. Неуропатија градуса 2 и 3 је забележена код 27,1% пацијенткиња. Неуропатија је такође била водећи узрок редукције дозе паклитаксела (63,5%) као и превременог прекида терапије (код 6,98% пацијенткиња) и перзистирала је до 17 месеци након завршетка терапије са значајним утицајем на квалитет живота пацијенткиња.

Кључне речи: Периферна неуропатија, Паклитаксел, Карцином дојке

Paclitaxel-induced peripheral neuropathy

Kristina Šerović[1], Zoran M. Tomašević[1], Ivana Božović-Spasojević[1], Ivana Minić[1], Jelena Oblaković-Babić[1], Vera Jokić[1], Marina Čalamać[1], Zorica I. Tomašević[1]

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

Background: Paclitaxel- induced peripheral neuropathy (PIPN) is dependent on dose, infusion duration, treatment schedule and coexistence of co-morbidity influencing peripheral nerves such as diabetes [1, 2, 3]. Most frequent manifestations in various grades are numbness, paresthesia and burning pain in a glove-and-stocking, symmetrical distribution [1]. Although mild symptoms have been reported to improve or resolve completely within several months after discontinuation of therapy, the symptoms and deficits have been reported to persist longer in patients who develop severe neuropathy [2]. In one study, up to 80 percent of patients still had neuropathic symptoms up to two years after completing treatment, approximately 25 percent reported severe symptoms of numbness and/or discomfort in their hands

and feet [4]. There is still no effective prevention of PIPN, but there are some recommendations about treatment of established PIPN [5].

Aim: We analyzed the incidence and severity of peripheral neuropathy, frequency of dose reduction and treatment discontinuation in EBC/LABC patients treated with weekly paclitaxel (70-90mg/m^2) at the Daily Chemotherapy Hospital of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia. All patients have been followed until PIPN symptoms resolution.

Methods: FACT/GOG-Ntx questionnaire was used to evaluate symptoms of PIPN weekly, during paclitaxel treatment and in three– six months intervals afterwards.

Results: During one year (July 2015- July 2016th), 129 EBC/LABC patients have been treated, 65 (50,4%) with neoadjuvant and 64 (49,6%) with adjuvant weekly paclitaxel as a part of initial chemotherapy treatment. Median age was 59 years (range 32-78).

PIPN of any grade was registered in 83 (64,3%) patients. Grade 1 was registered in 48/129 (37,2%), grade 2 in 33/129 (25,6%), and 2 patients (1,5%) developed PIPN grade 3.

Treatment modifications (dose reduction, premature termination) were performed for grades 2 and 3. Paclitaxel dose was reduced in total of 74 cycles, 47 (63,5%) because of PIPN, 27 (36,5%) because of other reasons. Therapy was prematurely discontinued (<12 w cycles) in 16/129 (12,4%) patients, in 9/129 (6,98%) because of PIPN grade 2 and 3, and in 7/129 (5,42%) because of other reasons (deep vein thrombosis, pneumonia, disease progression).

Patients, who discontinued treatment due to PIPN, recived median 7,5 weekly paclitaxel administrations (range 3-11). Symptoms of PIPN grade 2 and 3 persisted on average 4,5 months after completing paclitaxel (range 1-17 months).

Conclusion: Incidence of all grades PIPN in 129 EBC/LABC patients was 64,3%. Grade 2 and 3 was registered in 27,1% patients. PIPN was also main cause of paclitaxel dose reduction (63.5%), as well as premature therapy discontinuation (6,98%). PIPN persisted for up to 17 months after completing paclitaxel, with significant influence on quality of life.

Keywords: Peripheral neuropathy, Paclitaxel, Breast cancer

References

1. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). Semin Oncol. 1993;20:1–15.

2. Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. J Natl Cancer Inst Monogr. 1993:107–115.
3. Hershman DL, Till C, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy- induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group clinical trials. J Clin Oncol. 2016; 34(25): 3014-3022.
4. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long- term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2011; 125:767.
5. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy- induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practise guideline. J Clin Oncol 2014; 32:1941.

Мучнина и повраћање код младих жена лечених (АЦ и ПЕБ) хемиотерапијом: прикази случајева Chemotherapy (AC and PEB) induced nausea and vomiting in young female patients: case reports

Ђорђевић Ф[1], Жилић А[1], Бошњак С[1], Шушњар С[1], Димитријевић Ј[1], Караферић А[1]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Појава мучнине и повраћања изазваних хемиотерапијом (енгл. CINV) зависи од бројних фактора. Најважнији су еметогеност хемиотерапије и карактеристике пацијента. Женски пол, старост испод 50 година, изражена мучнина и повраћање у трудноћи и склоност кинетозама, повећавају укупан ризикза испољавање мучнине и повраћања након хемиотерапије. Антинеопластични лекови имају јасно дефинисан висок, умерен, низак или минималан ризик за настанак CINV. Посебан изазов у свакодневном клиничком раду представљају одређене комбинације антинеопластичних лекова или поједини хемиотерапијски режими у одређеним групама пацијената. Комбинација антрациклина (доксорубицин или епирубицин) и циклофосфамида(АЦ хемиотерапија) за карцином дојке је препозната као режим високог еметогеног потенцијала чему доприноси и популација пацијената која најчешће прима ову комбинацију лекова који, појединачно, имају умерен еметогени потенцијал. Ради се доминантно о особама женског пола са дијагнозом карцинома дојке, често узраста испод 50 година, што директно повећава ризик за настанак емезе.У Србији је посе-

бан проблем недоступност антиеметика препручених водичима за превенцију мучнине и повраћања код ових пацијенткиња

Други клинички изазов је и адекватна контрола мучнине и повраћања након вишедневне хемиотерапије где је пацијент свакодневно изложен еметогеном стимулусу. Пацијенти који примају цитостатик цисплатин у оквиру ПЕБ протокола су изложени хемиотерапији високог еметогеног ризика током 5 дана. Најчешће се ради о посебној популацији пацијената који су млађег животног доба (са дијагнозом карцинома јајника и тестиса).

Приказ случаја 1: Пацијенткиња старости 41 годину са дијагнозом локално одмаклог карцинома дојке отпочела је лечење у Дневној болници ИОРС, применом првог циклуса неоадјувантне хемиотерапије по АЦ протоколу. У превенцији акутне и одложене мучнине и повраћања, ординиран је режим од три лека у појединачним дозама: антагонист НК-1 рецептора (апрепитант), 5ХТ3 антагониста (ондансетрон) и дексаметазон. Апрепирант је обезбеђен из личних средстава пацијенткиње с обзиром да није доступан у Србији за ову врсту хемиотерапије. Пацијентикња је првог дана по примени хемиотерапије испољила изражену мучнину праћену повраћањем са десет еметичких епизода и поред интервенције метоклопрамидом. Наредног дана је хитано примљена у Онколошку интензиву негу због одржавања перзистентне мучнине, напињања на повраћање и емезе градуса 4. Мучнина је процењена упитником ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) са јачином 10. Отпочета је интервентна терапија антиеметицима који нису претходно употребљени у превенцији. Ординиран је халоперидол (интервентно) уз оланзапин и наставак предвиђене превенције за одложену CINV. Регистрован је електролитни дисбаланс у виду хипокалијемије те је спроведена парентерална надоканада калијума. На ординирану терапију постигнута је потпуна контрола мучине и повраћања током ове хоспитализације. И поред тога што је пацијенткиња већ у првом циклусу хемиотерапије имала адекватно планирану и спроведену превенцију CINV, дошло је до описаних компликација стога је наредни циклус захтевао примену додатног антиеметика на постојећу тројну комбинацију. Ординиран је оланзапин таблета у дози од 5мг у тродневном режиму са ефектом потпуне контроле мучнине и повраћања у наредним циклусима АЦ хемиотерапије.

Приказ случаја 2: Код пацијенткиње старости 47 година са дијагнозом Granulosa cell карцинома јајника планирано је лечење адјувантном хемиотерапијом по ПЕБ протоколу. Као потенцијални фактори ризика пацијента

за развој мучнине и повраћања препознати су: женски пол, старост испод 50 година, мучнина и повраћање након анестезије. У склопу превенције CINV ординирана је тројна антиеметска заштита у комбинацији апрепитанта током 3 дана, 5-ХТ3 антагониста палоносетрона на Д1 , Д3 и Д5 хемиотерапије уз и дексаметазон током свих 5 дана и у периоду очекиване одложене емезе (Д5 ДО Д10 хемиотерапије). И поред карактеристика пацијента и еметогености протокола, постигнута је комплетна контрола мучнине и повраћања током планирана и спроведена два циклуса хемиотерапије без интервенције додатним антиеметицима.

Закључак: Антиеметичка терапија се планира у складу са постојећим водичима (MASCC, ESMO, ASCO) сходно еметогености хемиотерапијског протокола али уз уважавање појединачних додатних ризика пацијента. Поштовањем водича од првог циклуса хемиотерапије, могућа је успешна контрола мучнине и повраћања код већине пацијената. Неадекватна контрола мучнине и повраћања у једном циклусу захтева интервентне антиеметике у том циклусу али и подизање превенције у наредном циклусу на виши ниво уз употребну антиеметика из других група. Посебан клинички изазов су групе пацијената са израженим факторима ризика за мучнину и повраћање и хемиотерапијски протоколи у којима се еметогени стимулус понавља више дана. Недоступност појединих антиеметика у Србији представља потенцијалну баријеру у успешном планирању контроле мучнине и повраћања након хемиотерапије.

Кључне речи : CINV, АЦ, ПЕБ, антиеметици
Keywords: CINV, AC, PEB, antiemetics

Референце:

1. Elizabeth hollen. Masccorg. [Online]. Available from:https://www.mascc.org/kdjb1287mn384bbeuinkido-dkjf83-dkjdkf99 [Accessed 30 September 2019].
2. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Ann Oncol. 2015 Jun;26(6):1081-90.
3. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Somerfield MR, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Oct 1;35(28):3240-3261.
4. Bosnjak SM, Dimitrijevic J, Djordjevic F. Cancer and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on olanzapine. Curr Opin Support Palliat Care. 2016 Jun;10(2):180-8.

Кожна токсичност изазвана вемурафенибом код пацијента са меланомом коже
Skin toxicity of vemurafenib in patient with skin melanoma

Жилић А[1], Матковић С[1] Шкиљевић Д[2], Димитријевић Ј[1], Шеровић К[1], Бошњак С[1], Бакић Н[1]

[1] Клиника за медикалну онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије; [2] Клиника за дерматовенерологију, Клинички центар Србије

Увод: Откриће BRAF мутације у готово 50% свих меланома коже довело је до развоја нове генерације лекова и промене у приступу лечења инопе-рабилног и метастатског меланома. Применом BRAF инхибитора, вемура-фениба постиже се брз терапијски одговор већ у првим недељама лечења, успоставља се контрола симптома и побољшава квалитет живота пацијента. Ограничавајући фактори у његовој примени су могућа нежељена дејства и развој резистенције. Најчешћа нежељена дејства су кожна токсичност (фотосензитивност, раш, сувоћа коже, планоцелуларни карцином), дијареја, пирексија, артралгије, кардиолошке компликације и малаксалост/замарање. Посебно место заузима кожна токсичност, на пр-вом месту макуло-папулозни раш који се у најтежим случајевима (градус 4) манифестује у воду Стивенс-Џонсоновог синдрома или токсичне епи-дермалне некролизе.

Приказ случаја: Пацијент старости 65 година са дијагнозом метастатског меланома (мултиплим субкутаним метастазама, секундарним депозити-ма у плућима и јетри, медијастиналном и ретроперитонеалном лимфаде-нопатијом) је хитно примљен у Одељење за интензивну онколошку негу ИОРС ради лечења кожне токичности градуса 3 компликоване инфекци-јом, 15 дана од започињања примене вемурафениба. Пацијент је дао по-датак да је био изложен сунцу у јутарњим сатима али да је користио кре-му са заштитним фактором 30. Није се јавио лекару одмах по појави првих кожних промена. При пријему пацијент је стабилних виталних параметара, афебрилан, очуваног општег стања (перформанс статус 2). У локалном налазу се издваја више кожних промена од значаја и то: улцерације на горњој и доњој усни, прекривене фибринским наслагама, са знацима контактног крварења; промена истих карактеристика на бради пречника до 1 цм и у пределу доњег капка десно, делимично прекривена крустом. У усној дупљи није било знакова оралног мукозитиса. На дорзуму десне шаке је регистрована улцерација пречника 4 цм, прекривена наслагама

фибрина, са хиперемијом околне коже и едемом шаке, суспектна на целулитис. Столица и мокрење су били уредни. Параметри крвне слике, биохемија и хемостаза су били уредни. Лечење пацијента је било мултидисциплинарно са учешћем онколога, дерматолога, супортивног онколога и тима медицинских сестара. Хитно је отпочета емпиријска парентерална антибиотска терапија широког спектра, пиперацилин-тазобактам. Спроведена је скрупулозна локална нега и лечење рана на кожи лица и шаке применом гентамицин масти, крема са топикалним кортикостероидима и транексамичном киселином у циљу заустављања крварења у пределу усана. Примењени су системски кортикостероиди у трајању од 5 дана. Брисом ране на дорзуму шаке изоловане су бактерије S.aureus и S.pyogenes, сензитивне на спроведену антибиотску терапију која је трајала 5 дана. Пацијент је био хоспитализован 7 дана. За епителизацију и потпуну санацију кожне токсичности је било потребно 2 недеље. Локална нега и заштита коже од сунчеве светлости су настављене у кућним условима, по отпусту пацијента.

Закључак: Кожна токсичност након примене вемурафениба је релативно честа, нарочито ако се не спроводи адекватна заштита коже од сунчеве светлости. За превенцију и лечење кожне токсичности неопходни су:

- добра едукација пацијента
- адекватно праћење токсичности од стране онколога
- хитно упућивање пацијента онкологу по појави првих промена на кожи
- мултидициплинаран приступ у лечењу

Кључне речи: вемурафениб, кожна токсичност, раш, BRAF инхибитор, меланом
Keywords: vemurafenib, skin toxicity, rash, BRAF inhibitor, melanoma

Референце:

1. Радна група Министарства здравља за израду водича добре клиничке праксе. Меланом: превенција, дијагностика и лечење: национални водич. 2019 Београд: Академија медицинских наука
2. Welsh SJ, Corrie PG.Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Ther Adv Med Oncol 2015, 7(2): 122-136
3. Sinha R, Edmonds K et al. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention/ and management of the main treatment-related skin toxicities. Br J Dermatol 2012,167: 987-994

ВОДИЧ ЗА КОЖНУ ТОКСИЧНОСТ КОД ПРИМЕНЕ ЕГФР ИНХИБИТОРА

PRACTICE GUIDELINES FOR EGFR INHIBITOR-ASSOCIATED DERMATOLOGIC TOXICITIES

Токсичност ЕГФР инхибитора у лечењу колоректалног карцинома – искуства из клиничке праксе на Институту за онкологију и радиологију Србије
Јелена Спасић, Владимир Николић, Марија Ристић, Неда Николић, Феђа Ђорђевић, Немања Станић, Даворин Радосављевић. 37

Toxicity of EGFR inhibitors in the treatment of colorectal cancer – clinical experience at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia
Jelena Spasić, Vladimir Nikolić, Marija Ristić, Neda Nikolić, Feđa Đorđević, Nemanja Stanić, Davorin Radosavljević 38

Папуло-пустулозни осип код примене ЕГФР инхибитора / EGFR inhibitor-associated papulo-pustular rash
Тамара Урсуловић, Наташа Јовановић Корда, Душан Шкиљевић, Снежана Бошњак 40

Пруритус и токсичност по аднекса инхибитора функције рецептора за епидермални фактор раста (ЕГФРИ) / Pruritus and toxicity for cutaneous adnexa of epidermal growth factor receptor inhibitors
Душан Шкиљевић 41

Кожна токсичност код примене конкомитантне радиотерапије и инхибитора епидермалног фактора раста (ЕГФРИ) у третману карцинома регије главе и врата
Наташа Јовановић Корда 43

Skin toxicity associated with concomitant radiotherapy and Epidermal grown factor inhibitors (EGFRI) in head and neck cancer treatment
Natasa Jovanovic Korda..... 43

Токсичност ЕГФР инхибитора у лечењу колоректалног карцинома – искуства из клиничке праксе на Институту за онкологију и радиологију Србије

Јелена Спасић, Владимир Николић, Марија Ристић, Неда Николић, Фења Ђорђевић, Немања Станић, Даворин Радосављевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Појачана експресија рецептора за епидермални фактор раста (енг.*Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR*) је повезана са развојем и ширењем многих малигних болести. ЕГФР инхибитори су циљани лекови који се користе у терапији карцинома плућа, колоректума, панкреаса, дојке и главе и врата. Моноклонска антитела цетуксимаб и панитумумаб су ефикасна у терапији пацијената са карциномом колоректума код којих нису детектоване мутације у RAC генима у првој, другој и трећој линији терапије. Ови лекови испољавају специфичне токсичности повезане са њиховим механизмом дејства. Најчешће токсичности су кожне – папулопустулозни раш (у око 80% пацијената), сувоћа коже и перутање, хипертрихоза, затим паронихија, мукозитис, кератитис/кератокуњуктивитис и ретко инфузионе реакције. У највећем броју случајева ове токсичности су ниског градуса, али могу бити и израженије и захтевати редукцију дозе лека, или чак и потпуни прекид терапије. Важно је едуковати пацијенте о превенцији ових нежељених ефеката, а ако до њих дође, третирати их сходно светским препорукама.

У Србији се на Листи одобрених лекова РФЗО налазе оба поменута антитела, цетуксимаб и панитумумаб, за примену у првој линији терапије код пацијената са потенцијално ресектабилним депозитима у јетри уз хемиотерапију и у трећој линији, самостално или уз иринотекан. На Клиници за Медикалну Онкологију ИОРСа се ЕГФР антитела користе од 2009. године, до сада их је примило преко 350 пацијената. Ово је приказ наших

искустава из клиничке праксе везаних за токсичност ЕГФР антитела приликом њихове примене у трећој линији терапије код 320 пацијената са метастатским колоректалним карциномом.

У овој групи пацијената, специфична токсичност анти-ЕГФР антитела је забележена код 83% пацијената, доминантно раш и паронихија. Раш се јавио код 256 пацијената (82%) и то: градус 1 код 172, 56%, градус 2 код 54, 17%, градус 3 код 29, 9%. Медијана појаве раша је након 2 циклуса терапије. Паронихија је регистрована код 134, односно 42% пацијената, градус 1 код 74 пацијента, 23%, градус 2 код 32, односно 10%, док је градус 3 имало 13 пацијената (4%), са медијаном појаве паронихије од 8 циклуса, односно 4 месеца терапије. Друге коже токсичности, најчешће сува кожа и пирутус су регистровена код 9% пацијената, све у градусу 1. Ређе се јављала хипертрихоза, код 7% пацијената, а такође код 7% пацијената је регистрован кератитис. Инфузионе реакције при примени цетуксимаба су регистроване код 10% пацијената, код 2% су реакције биле озбиљне и нису дозвољавале даљу примену овог лека. Због испољених токсичности редукција дозе ЕГФР антитела је била неопходна код 34% пацијената. Све токсичности су третиране сходно светским препорукама и водичима локалном, а у високим градусима и системском терапијом.

Закључак: Након 10 година примене ЕГФР антитела у лечењу пацијената са карциномом колоректума, наша искуства о појави токсичности ових лекова се не разликују значајно од литературних података. Ови нежељени ефекти су најчешће ниског и умереног градуса и када се примењује адекватна превенција и терапија, не представљају значајну препреку и за дугу примену ових ефикасних лекова.

Кључне речи: колоректални карцином, анти-ЕГФР антитела, токсичност

Toxicity of EGFR inhibitors in the treatment of colorectal cancer – clinical experience at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Jelena Spasić, Vladimir Nikolić, Marija Ristić, Neda Nikolić, Feđa Đorđević, Nemanja Stanić, Davorin Radosavljević

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) is associated with the development and progression of many malignant tumors. EGFR in-

hibitors are targeted agents which are widely used in the treatment of lung, colorectal, pancreatic, breast and head and neck cancers. Monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab have proved their efficacy in the first, second and third line of therapy of metastatic colorectal carcinoma with no mutations detected in the RAS genes (ras wild type). These drugs exibit a specific type of adverse events (AEs) which are directly related to their mechanism of action. The most common AEs are on the skin – rash in about 80% of patients, dry skin and hypertrichosis, nail changes, eye toxicity and rarely infusion reactions which are related to cetuximab administration. In most cases these AEs are mild, but sometimes they are of a higher grade and require dose reduction and rarely even discontinuation of the drug. Education of patients about prevention of these AEs and their timely and adequate treatment are of the essence for ensuring optimal treatment of our patients.

Cetuximab and panitumumab are reembursed by the Serbian Health Insurance Fund for treatment of patients with metastatic colorectal cancer in the first line for patients with potentally resectable liver metastases and in the third line. These drugs have been used at the Clinic for Medical Oncology at our Institute since 2009. Here we present our clinical experience with toxicity of these drugs in 320 patients treated in the third line.

In this group of patients toxicity of anti-EGFR antibodies was detected in 83% of patients, most commonly in the form of skin rash and paronichia. Rash occured in 256 patients (82%), with the following grade: grade 1 in 172 (56%), grade 2 in 54 (17%) and grade 3 in 29 (9%). Rash developed after a median of 2 cycles of anti-EGFR antibody. Paronichia was detected in 134 patients, which represents 42%, after a median od 8 cycles of therapy; grade 1 in 74 (23%), grade 2 in 32 (10%), grade 3 in 13 (4%). Other skin toxicity, mostly dry skin and itching was detected in 9% of patient in grade 1 for all of them. Less frequent toxicities were hypertrichosis and eye changed, both in 7% of patients. Infusion reaction occured in 10% of patients receiving cetuximab. In 2% of patients, these reactions were serious enough to warrent discontinuation of therapy. Dose reductions due to AEs were necessery in 34% of patients. All these AEs were treated in accordance with accepted guidelines with local and systemic therapy as indicated.

Conclusion: After 10 years of administering anti-EGFR antibodies to colorectal cancer patients, our experience with toxicity of these drugs is in accordance with literature data. Most AEs are of mild grade, and when treated according

to guidelines, do not represent a major obstacle for long-term administration of these effective drugs.

Key words: colorectal cancer, anti-EGFR antibodies, toxicity

References:

1. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. Clin Colorectal Cancer [Internet]. 2018 Jun 1;17(2):85–96. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.12.004
2. Ouwerkerk J, Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. Eur J Oncol Nurs [Internet]. 2010 Sep 1;14(4):337–49. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejon.2010.03.004
3. Lacoutre ME, Andakat MJ, Bensadoun RJ. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer (2011) 19:1079–1095. DOI 10.1007/s00520-011-1197-6

Папуло-пустулозни осип код примене ЕГФР инхибитора
EGFR inhibitor-associated papulo-pustular rash

Тамара Урсуловић[1], Наташа Јовановић Корда[1], Душан Шкиљевић[2], Снежана Бошњак[1]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије; [2] Клиника за дерматовенерологију, Клинички центар Србије

Увод: Папулопустулозни осип је најчешћа кожна токсичност која се може развити током првих недеља или месеци лечења са ЕГФРИ. Иако се у нашој стручној јавности користи термин раш, одговарајући термин на српском језику је осип.У литератури се помиње и под називом осип налик акнама (енг.acneiform rash), али се битно разликује од акни вулгарис. Осип нарушава квалитет живота и може да доведе и до психолошких симптома и социјалне изолације, повећава трошкове лечења, у 76% случајева захтева модификацију дозе лека, па и прекид терапије леком код 32%. Предилекциона места за појаву осипа су: кожа лица, капилицијума, деколтеа, леђа али и дорзалних делова надлактица.

Циљ: Препоруке за процену, превенцију и терапију папулопустулозног осипа код примене ЕГФР инхибитора

Методе: Папулопустулозни осип се градира према Скали Националног института за рак Америке за процену нежељених дејстава (NCI CTC AE) и подразумева 4 степена тежине (градуса). Мултинационална Асоцијација за супортивну терапију оболелих од малигних обољења (MASCC) је развила помагало за процену кожне токсичности ЕГФР (енг. *MASCC EGFRI Skin Toxicity Tool*, *MESTT*). Употребом овог помагала превазилази се проблем субјективне процене обима захваћене површине тела осипом (у процентима), а могућа је и детаљнија процена осипа.

Резултати: Превенција осипа се саветује код свих болесника. Започиње се истог дана када и лечење. Основни елементи превенције су: локално 1% хидрокортизон крем , доксициклин капсуле од 100 мг и нега коже, на првом месту чишћење (сапуни са РН 5,5 и млака вода за купање) и влажење коже. Општи циљеви лечења су: смањење запаљења коже и лечење придружене инфекције коже. То се постиже: кортикостероидима за локалну примену и емпиријском применом антибиотика, како локално тако и системски.

У случају компликованих и атипичних клиничких слика саветује се консултација са дерматологом. Избор терапије одређује градус осипа и одговор на иницијалну терапију.

Закључак: Иако је осип повезан са бољим клиничким одговором, није предуслов за одговор, па га треба енергично превенирати и лечити.

Кључне речи: кожна токсичност, ЕГФРИ, превенција, лечење
Key words: skin toxicity, EGFRI, prevention, treatment

Пруритус и токсичност по аднекса инхибитора функције рецептора за епидермални фактор раста (ЕГФРИ)
Pruritus and toxicity for cutaneous adnexa of epidermal growth factor receptor inhibitors

Душан Шкиљевић

Клиника за дерматовенерологију, Клинички центар Србије; Катедра дерматовенерологије, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Пруритус се јавља код приближно половине пацијената лечених ЕГФРИ и, мада ретко захтева модификације дозе или прекид терапије, може имати значајан утицај на квалитет живота. Појаву пруритуса често прати папу-

лопустулозни осип на почетку, па одговарајући третман основног осипа такође може ублажити свраб. Свраб се може појавити и као последица суве коже, стога је важно да се спроведу мере за спречавање сувоће. Механизам развоја пруритуса индукованог ЕГФРИ није потпуно јасан. Хистамин, који се ослобађа из мастоцита код особа са копривњачом, класично се повезује са пруритусом. Није јасно да ли други неуротрансмитери или рецептори (као што су серотонин, опиоиди и гама-аминобутирна киселина) учествују у патогенези пруритуса који се јавља код пацијената који су третирани ЕГФРИ. У литератури нема клиничких студија дизајнираних за процену оптималне терапије за пруритус изазван ЕГФРИ, већина података потиче из приказа појединачних и серија случајева.

Код болесника који примају ЕГФРИ су описане различите промене длаке: трихомегалија, хипертрихоза, често у виду хирзутизма лица, као и промене длаке на поглавини, од фрагилности длаке и успореног раста до алопеције. Неожиљна алопеција се јавља након 2-3 месеца терапије, реверзибилна је и може бити присутна као фронтална или у виду ареала. Ожиљна алопеција код пацијената који примају ЕГФРИ је последица присуства лезија на кожи главе, лица и грудног коша које доводе до трајног губитка длаке.

Сви пацијенти који примају ЕГФРИ имају ризик за развој промена на ноктима, које се обично развијају након два или више месеци излагања леку. Најчешће промене на ноктима су паронихија и лезије сличне периунгвалном пиогеном гранулому, док инфламација матрикса може довести до онихолизе или ониходистрофије као секундарних процеса.

Кључне речи: пруритус, алопеција,хирзутизам, паронихија
Key words: pruritus, alopecia, hirsutism, paronychia

Референце:

1. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011;19(8):1079–95.
2. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review, Clinical Colorectal Cancer 2018;17(2):85-96.
3. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. J Am Acad Dermatol. 2015;72(2):203-18.

Кожна токсичност код примене конкомитантне радиотерапије и инхибитора епидермалног фактора раста (ЕГФРИ) у третману карцинома регије главе и врата

Наташа Јовановић Корда

Институт за онкологију и радиологију Србије

Радиотерапија има важну улогу у третману тумора регије главе и врата. У локално одмаклим туморима спроводи се конкомитантна хемиорадиотерапија или радиотерапија са инхибиторима епидермалног фактора раста (ЕГФРИ)

Пацијенти лечени конкомитантном радиотерапијом и ЕГФРИ су у ризику да развију био-радијациони дерматитис. Био-радиодерматитис се разликује од радијационог дерматитиса по почетку настанка и изгледу промена. Биорадиодерматитис се појављује рано, у првој или другој недељи и присутан је како у зраченој регији тако и изван зрачног волумена. Профилактичке и терапијске мере су важне у третману био-радиодерматитиса.

Skin toxicity associated with concomitant radiotherapy and Epidermal grown factor inhibitors (EGFRI) in head and neck cancer treatment

Natasa Jovanovic Korda

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Radiotherapy plays a key role in treatment of head and neck cancer. Locally advanced head and neck cancers are treated with concomitant chemo-radiotherapy or radiation and epidermal growth factor inhibitor (EGFRI). Patients treated with radiotherapy and EGFRI given concomitantly are at risk to develop bio-radio dermatitis. Bio-radio dermatitis is different than radiation induced dermatitis. It occurs early, in first two weeks of treatment, with skin changes in the irradiated area and outside it. Prophylactic and therapeutic measures are important in management of bio-radio dermatitis.

БИОПСИЈСКЕ ПРОЦЕДУРЕ НА ПРОМЕНАМА У ДОЈКАМА
BIOPSY PROCEDURES ON BREAST LESIONS

Стереотаксичне вакуум асистиране биопсије дојке / Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy
Драгана Павловић - Станковић 47

Ултразвуком вођене „core needle" биопсије дојке / Ultrasound-guided core needle breast biopsy
Владимир Урбан / Vladimir Urban 48

Биопсије промена у дојкама под контролом магнетне резонанције / Breast MRI-guided vacuum-assisted biopsy
Mirjan Nadrljanski 49

Биопсије дојки: корелација клиничког, радиолошког и хистопатолошког налаза / Breast biopsies: clinical–radiological–histopathological correlation
Зорица Милошевић / Zorica Milosevic 50

Стереотаксичне вакуум асистиране биопсије дојке
Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy

Драгана Павловић - Станковић[1]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд / [1] Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Стереотаскична перкутана биопсија дојке постала је стандард за патохистолошку верификацију мамографски суспектних непалпабилних лезија, с обзиром на поузданост методе, комфор пацијенткиње и цену процедуре.

Индикације за стереотаксичну вакуум асистирану биопсију су мамографски детектабилне а клинички и ултразвучно окултне лезије - најпре груписане груписане микрокалцификације - BI-RADS 4a, 4b или 4c (70%) или BI-RADS 5 (око 20%). Изузетно, биопсији подлежу BI-RADS 3 лезије.

Контраиндикације за процедуру односе се на конституцију дојке (недовољна дебљина), локализацију суспектне промене у дојци, као и на евентуалну алергијску реакцију на локални анестетик. Изазов су препекторалне, аксиларне и површинске лезије, као и лезије величине испод 5 мм, аморфне калцификације и мултиле промене.

Након писменог пристанка уз предочење могућих компликација (крварење, инфекција), пацијенткиња се позиционира у пронаторни положај на наменском столу за стереотаксичне процедуре. Приступа се тродимензионалној локализацији лезије (x/y/z). Уколико је однос компресије дојке и дубине лезије задовољавајући, координате се са монитора трансмитују на биопсијску јединицу.Након давања локалног анестетика и инцизије на кожи, пласира се игла од 9 или 12 gauge на жељену дубину, уз верификацију стереотаксичним снимцима, пре и после активације.По узорковању задовољавајућег броја узорака (обично 12 до 15), пласира се маркер. Радиографијом узорака доказујемо њихову репрезентативност. Понекад, иако калцификације нису детектабилне радиографски у узорцима, могу бити потврђене патохистолошком анализом, што је довољно

за постављање дијагнозе. Стандарном мамографијом у две пројекције одређујемо позицију пласираног маркера у дојци.

На основу патохистолошког налаза и процене његове конкордантости у односу на радиолошки налаз, радиолог препоручује даљи поступак (радиолошко праћење за бенигни конкордантан налаз / хируршка биопсија за неконкордантне налазе / хируршка ексцизија за инвазивне и in situ карциноме и све лезије са атипијом).

Конкордантост налаза стереотаксичне перкутане биопсије са налазом хируршке биопсије је чак 87-96%. Евентуалне компликације су значајно ређе. Након хируршке биопсије, паренхимске секвеле могу да умање сензитивност мамографије (лажно позитиван или лажно негативан налаз), док их код стереотаксичне перкутане биопсије нема. Све то, уз разлику у цени, чини стереотаскичну вакуум асистирану биопсију методом избора за дијагностику мамографски детектабилних непалпабилних лезије, увек када за то постоје индикације.

Кључне речи: карцином дојке, стереотаксичне перкутане биопсије дојке
Keywords: breast cancer, stereotactic percutaneous breast biopsy

Референце:

1. Dershaw DD, Morris EA et al.Nondiagnostic stereotaxic core breast biopsy:results of rebiopsy.Radiology 1996 ; 198:323-325
2. Liu J, Huang L. Image-guided vacuum-assisted breast biopsy in the diagnosis of breast microcalcifications. *J Int Med Res*. 2018;46(7):2743–2753
3. Esen G, Tutar B et al. Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy in the diagnosis and management of suspicious microcalcifications. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22(4):326–333.
4. Frequently asked questions about Stereotactic Breast Biopsy Accreditation Program. Available at: http://www.acr.org/Quality-Safety/Accreditation/StereotacticBreast Accessed October 11, 2013
5. Bassett, L.W., Mahoney, M.C., Apple, S.K. Interventional breast imaging: Current procedures and assessing for concordance with pathology. *Radiol Clin North Am*. 2007;45:889–894

Ултразвуком вођене „core needle" биопсије дојке
Ultrasound-guided core needle breast biopsy

Владимир Урбан / Vladimir Urban

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија / Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Ултразвуком вођене биопсије промена у дојкама су метода избора у домену перкутаних биопсија вођених радиолошким методама: брзе су, једноставне за извођење и јефтине, високо сензитивне, не излажу пацијенткиње јонизујућем зрачењу, доступни су сви делови дојки, најкомфорније

су за пацијенткињу, компликације су ретке, а сам процес биоптирања може се пратити у реалном времену. „Core needle" биопсијама вођеним ултразвуком могу се биоптирати туморске лезије (солидне и комплексне), интрадуктални папиларне лезије, палпабилне лезије, већина асиметрија виђених на мамографији, лезије откривене магнетном резонанцом које се виде и ултразвуком, суспектни аксиларни лимфни нодуси, али и неке калцификантне промене које су после мамографије локализоване циљаним ултразвучним прегледом. У случају палпабилних промена, за разлику од „free hand" биопсије, ултразвуком вођене биопсије омогућавају већу тачност узорковања репрезентативног, виталног дела промене. Врше се у локалној анестезији уз примену одговарајуће опреме и технике, након адекватног позиционирања и информисања пацијенткиње. У овом излагању приказаће се основни принципи исправног и безбедног биоптирања, опрема за биопсије вођење ултразвуком, основне технике биоптирања под ултразвуком са нагласком на лезије ризичне локализације, специфични случајеви, могуће компликације и поступак након изведене биопсије.

Кључне речи: биопсија, ултразвук, дојка, техника
Keywords: biopsy, ultrasound, breast, technique

Референце:

1. American College of Radiology (ACR). ACR Breast imaging reporting and data system, Breast Imaging Atlas. Reston, VA: American College of Radiology 5th Edition; 2013.
2. A Comprehensive Guide to Core Needle Biopsies of the Breast. Shin, Sandra J (ed). Springer Interntational Publishing Switzerland; 2016.
3. Milošević Z, Bogdanović-Stojanović D, Nadrljanski M. Radiološka dijagnostika oboljenja dojki i interventne procedure. U: Rak dojke, Redaktori: Radan Džodić, Zora Nešković Konstantinović, Branimir Gudurić. Zavod za udžbenike – Beograd 2014.
4. Milosevic ZC, Nadrljanski MM, Milovanović ZM, Gusic NZ, Vucicevic SS, Radulovic OS. Breast dynamic contrast enhanced MRI: fibrocystic changes presenting as a non-mass enhancement mimicking malignancy. Radiol Oncol 2017; 51(2): 130-136.
5. Berg WA, Leung J. Diagnostic Imaging: Breast 3rd Edition. Elsevier; 2019.

Биопсије промена у дојкама под контролом магнетне резонанције / Breast MRI-guided vacuum-assisted biopsy

Mirjan Nadrljanski

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Breast MRI is the most sensitive breast imaging modality currently available and is used for a certain number of indications and emerging indications,

which include: breast cancer screening in medium to high-risk patients; evaluation of the extent of disease in patients with a new diagnosis of breast cancer, inconclusive findings based on conventional breast imaging. Breast MRI-guided vacuum-assisted biopsies are considered fundamental to breast imaging practice due to high sensitivity of breast MRI [0.9 (95% CI: 0.88-0.92)], but limited specificity [0.7 (95% CI: 0.67-0.77)].

Breast MRI-guided biopsy is indicated when suspicious lesion / enhancement is detected on breast MRI, with no corresponding mammography or ultrasound features (MRI-only lesions). It is worth mentioning that any center that performs diagnostic breast MRI should be able to perform breast MRI-guided biopsies or should be in close contact with the center, which performs these procedures. Institute of Oncology and Radiology of Serbia (IORS) is the first and only institution, which performs routinely these interventions on the national scale and represents one of the very few in the region.

The standardized procedure protocol is presented through different cases of MRI-only lesions with the technical features (specific MRI sequences, patient positioning, target lesion positioning, target approach, procedure performance, positioning of the marker and verification post-procedure imaging). Breast MRI-guided vacuum-assisted biopsy is a safe and accurate method for diagnosis, with minimal scaring and no breast deformity. Adequate radiologic-pathologic correlation is an indispensable part of the procedure, which enhances the concordance of the findings and precisely defines further steps in patient management.

Key words: Breast MRI, biopsy, vacuum-assisted biopsy
Кључне речи: МР дојки, биопсија, вакуум-асистирана биопсија

Биопсије дојки: корелација клиничког, радиолошког и хистопатолошког налаза
Breast biopsies: clinical–radiological–histopathological correlation

Зорица Милошевић / Zorica Milosevic

Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд, Србија / Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

У складу са Националним водичем за дијагностику и лечење рака дојке 90-95% пацијената би требало да има преоперативну хистопатолошку ди-

јагнозу (1). Најбољи приступ је "triple assessment" дијагностика: 1) дијагностика имиџинг методама (најчешће мамографија и ултразвук, затим магнетна резонанција дојки); 2) клинички налаз; 3) перкутана биопсија вођена имиџинг методама, ради хистопатолошке анализе. У случају малигних промена „triple assessment" дијагностика омогућава оптимални избор лечења. У случају бенигних промена искључује се хоспитализација и хируршка биопсија а пацијенткиња усмерава на мамографски скрининг. Седамдесетих година двадестог века „fine needle aspiration cytology"(FNAC) је била метода избора за преоперативну дијагностику, али је затим замењена са „core nedle biopsy" (CNB) и „vacuum-assisted biopsy" (VAB), које имају већу сензитивност и специфичност у евалуацији микрокалцификација, асиметрије и нарушене архитектонике. Оне омогућују довољан узорак ткива (30-90 мг) за дефинитивну дијагнозу бенигних промена, диференцирање инвазивног карцинома од „in situ" лезије, одређивање статуса стероидних рецептора, HER2 статус и хистолошког градуса тумора (2).

Перкутане биопсије захтевају оптималну комуникацију чланова мултидисциплинарног тима и стандардизовање терминологије унутар "triple assessment" дијагностике, како у скринингу, тако и за дијагностичке индикације:

1) Радиолошки налаз се класификује у седам категорија: BI-RADS 0 – потребна допунска дијагностика, BI-RADS 1 – нормалан налаз, BI-RADS 2 – типична бенигна промена, BI-RADS 3 – високо вероватно бенигна промена (ризик од малигнитета мањи од 2%), BI-RADS 4 (ризик од малигнитета 3-94%, за мамографију и ултразвук категорија подељен на три подгрупе - a, b, c); BI-RADS 5 (ризик 95-100%) и BI-RADS 6 (хистопатолошки доказана малигна промена) (3). Категорије BI-RADS 4-5, као и условно BI-RADS 3 су индикација за CNB или VAB.
2) Клинички налаз се класификује у пет категорија: K 1 – нормалан налаз, K 2 – типична бенигна промена, K 3 – недефинисана промена, K 4 – промена суспектна на малигно, K 5- промена високо суспектна на малигно (1). Категорије K 3-K 5 су индикација за биопсију.
3) Налаз CNB и VAB се класификује у пет категорија, означених латичним словом „B": B1 – нормално ткиво, B2 – бенигна промена, B3 – промена са недефинисаним потенцијалом малигнитета, B4 – суспектна промена, B5 – малигна промена. Категорије B4 и B5, као и већина хистопатолошких лезија B3 категорије су индикација за хируршку биопсију после CNB и VAB. „B" категорије су први пут уведене у Великој Британији 1997. године, 2001. године их прихвата Европска унија, а 2011. године се појављују у водичу Републике Србије (1).

После CNB и VAB и хистопатолошке анализе, обавезна је корелација радилошке, клиничке и хистопатолошке категорије. Подударање категорија представља конкордантност налаза и усмерава даљи поступак у зависности од „B“ категорије, док неконкордантност значи раскорак између елемената “triple assessment“ дијагностике и захтева понављање биопсије или поновну клиничко-радиолошку анализу. Оптимално је да корелацију налаза врши постбиопсијски конзилијум (радиолог и патолог, хирург – изборно) (5).

Кључне речи: дојка, биопсија, радиологија, патологија
Keywords: breast, biopsy, radiology, pathology

Референце:

1. Vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke, Urednik: Džodić R. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd 2012. Dostupno na: http//www.azus.gov.rs
2. Non-operative diagnosis subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2001.
3. American College of Radiology (ACR). ACR Breast imaging reporting and data system, Breast Imaging Atlas. Reston, VA: American College of Radiology 5th Edition; 2013.
4. Nadya Dimitrova, Zuleika Saz Parkinson, Anke Bramesfeld, Aslı Ulutürk, Giulia Bocchi, Jesús López-Alcalde, Lii-sa Pylkkanen, Luciana Neamțiu, Massimo Ambrosio, Silvia Deandrea, Donata Lerda; European Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis–the European Breast Guidelines; EUR 28360 EN; doi:10.2788/503032.
5. Milošević Z, Bogdanović-Stojanović D, Nadrljanski M. Radiološka dijagnostika oboljenja dojki i interventne procedure. U: Rak dojke, Redaktori: Radan Džodić, Zora Nešković Konstantinović, Branimir Gudurić. Zavod za udžbenike – Beograd 2014.

НЕОАДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ – ПРЕДЛОГ ЗА АЖУРИРАЊЕ НАЦИОНАЛНОГ ВОДИЧА

NEOADJUVANT THERAPY IN BREAST CANCER – PROPOSAL FOR NATIONAL GUIDELINES UPDATE

Неоадјувантна системска терапија карцинома дојке са становишта радиолога / Neoadjuvant therapy for breast cancer: a radiologist's perspective
Зорица Милошевић 55

Процена патохистолошког одговора карцинома дојке на неоадјувантну терапију / Evaluation of pathological response after neoadjuvant chemotherapy
Зорка Миловановић 56

Постоперативна радиотерапија после неоадјувантне системске терапије
Јасмина Младеновић 57

Postoperative radiotherapy after neoadjuvant systemic therapy
Jasmina Mladenović 59

Адјувантно лечење након неоадјувантне системске терапије / Adjuvant treatment after neoadjuvant systemic therapy
Ljiljana Stamatovic 60

Неоадјувантна системска терапија карцинома дојке са становишта радиолога
Neoadjuvant therapy for breast cancer: a radiologist's perspective

Зорица Милошевић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд, Србија

Прогресивно повећање примене неоадјувантне системске терапије код локално узнапредовалог рака дојке довело је до веће заступљености поштедне хирургије дојке и мање агресивног хируршког приступа код дисекције аксиларних лимфних чворова, уз могућност праћења *in vivo* одговора тумора на неоадјувантну терапију и процену прогнозе болести на основу степена одговора. Примена неоадјувантне системске терапије код пацијенткиња са *HER2*-рецептор позитивним туморима или *triple-negative* туморима представља проширење индикационог подручја (1). Све наведене помаке у терапији карцинома дојке прати одговарајући развој радиолошких имиџинг метода. Међу првим препорукама су ставови радне групе Европског удружења за карцином дојке (*EUSOMA - European Society for Breast Cancer Specialists*) из 2010. године, где се препоручује примена магнетне резонанције дојки пре неоадјувантне хемиотерапије и по завршетку исте (2). Критеријуми објективне радиолошке процене одговора на системску терапију су дати 2009. године у верзији 1.1 документа *RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)* (3). Европско удружење за имиџинг дојке (*EUSOBI – European Society of Breast Imaging*) доноси индикације за магнетну резонанцију дојки, које укључују неоадјувантну системску терапију (4). На националном нивоу, у водичу добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака дојке, који је издат 2012. године под покровитељством Министарства

здравља Републике Србије, наводе се основни принципи имиџинга у онкологији у праћењу неоадјувантне хемиотерапије локално узнапредовалог рака дојке (5). Године 2017. доноси се Српски консензус за примену преоперативне терапије код карцинома дојке *NEOPulse* (6), са циљем да се дефинише оптимална дијагностика, индикације за примену неоадјуванте терапије, терапијски протоколи у односу на биолошке параметре карциома дојке и лечење после неуадјувантне терапије. Консензусом није разматрана улога радиолошких метода у току неоадјувантне системске терапије. Све наведено указује да је неопходно мултидисциплинарно разматрање актуелних смерница и дефинисање препорука заснованих на доказима.

Кључне речи: дојка, карцином, неоадјувантна терапија, радиологија
Keywords: breast, cancer, neoadjuvant therapy, imaging methods

Референце:

1. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. Clinical Oncology 2017; 29: 642-52.
2. Sardanelli F, Boetes C, Borish B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Position Paper. European Journal of Cancer 2010; 46:1296-316.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45:228–47.
4. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. Eur Radiol 2015; 12:3669-78.
5. Milošević Z, Bogdanović D. Imidžing dojke i perkutane interventne procedure. U: Vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke, Urednik: Džodić R. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd 2012; str. 10-28.
6. Popovic L, Tomašević Z, Stamatović Lj, et al. Srpski konsenzus za primenu preoperativne terapije kod karcinoma dojke: NEOPulse. Udruženje medikalnih onkologa Srbije 2017. Dostupno na: https://senologija.org > neopulse.

Процена патохистолошког одговора карцинома дојке на неоадјувантну терапију
Evaluation of pathological response after neoadjuvant chemotherapy

Зорка Миловановић

Институт за Онкологију и Радиологију Србије, Београд

Неоадјувантна хемиотерапија примењује се код локалног узнапредовалог карцинома дојке, инфламаторног карцинома као и код пацијената са ве-

ћим али операбилним туморима. Након терапије омогућава се процена туморског одговора, што може да резултује у редукцији величине тумора као и у промени лимфонодалног статуса.

Главни циљ патохистолошке евалуације ткива након неоадјувантне терапије (парцијална/радикална мастектомија) подразумева: одређивање величине резидуланог тумора, разлокивање дејства терапије на здраво ткиво дојке у односу на тумор, детектовање лимфонодалних метастаза у оквиру ефеката дејства терапије на ткиво лимфних чворова, евалуацију ресекционох ивица.

Овај вид терапије може да проузрокује спектар различитих макроскопских и микроскопких алетарција како у тумору, тако и у здравом ткиву дојке и ткиву лимфних чворова. Овакве посттерапијске промне могу да утичу на препознавање микроскопски резидуланог тумора, процену његове величине, нарочито ако је у близини ресекционих ивица као и на присуство матастаза у лимфним нодусима.

Код пацијената код којих постоји значајан одговор тумора на неоадјувантну терапију, могу се јавити тешкоће у патохистолошкој дијагностици. То се првенствено односи на дискохезивне ћелије са једарном атипијом у дојци као и на целуларне елементе недовољно дефинисане морфологије у лимфним чворовима. У оваквим случајевима примена имунохистохемијске методе је од великог значаја.

Кључне речи: Карцином дојке, неоадујавнта терапија
Key words: Breast carcinoma, neoadjuvant therapy

Постоперативна радиотерапија после неоадјувантне системске терапије

Јасмина Младеновић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Неоадјувантна хемиотерапија (НХТ) има своју утврђену улогу у лечењу иноперабилног локално одмаклог карцинома дојке (ЛОКД), а у данашње време се све више примењује и код жена са операбилним карциномом. НХТ доводи до смањења или ерадикације примарног тумора и/или аксиларних лимфних чворова, чиме је омогућено да иницијално иноперабилни случајеви постану операбилни, али такође је омогућено да се спроведе поштедна операција дојке уместо мастектомије. Неоадјувантна ендокри-

на терапија се сматра опцијом за пацијенте са хормон рецептор-позитивним локално одмаклим карциномом дојке, посебно за старије пацијенте и оне са присутним коморбидитетима.

Иако су индикације за радиотерапију (РТ) после примарне поштедне операције и мастектомије добро утврђене, улога РТ после НХТ и хирургије се још увек дефинише.

РТ се стандардно примењује после неоадјувантне системске терапије (НСТ) и поштедне операције, чак иако је постигнут патохистолошки комплетан одговор (пЦР). Даље клиничке студије су потребне да би се идентификовала субпопулација пацијената са оствареним пЦР код које се може изоставити примена РТ после НСТ и поштедне хирургије.

Улога постоперативне радиотерапије након иницијалне мастектомије је била проучавана у оквиру многобројних рандомизованих клиничких студија, и показала је да РТ обезбеђује бољу локалну контролу и корист у преживљавању за пацијенте са позитивним лимфним чворовима. Смернице за спровођење постоперативне РТ после мастектомије се базирају на патохистолошкој проширености болести у време иницијалне мастектомије. Насупрот томе, има врло мало података о препорукама за постоперативну РТ после мастектомије и НХТ, зато што до сада није било рандомизованих студија које су се бавиле улогом постоперативне РТ после НХТ и хирургије. Стога се препоруке заснивају на ретроспективним подацима и искуствима појединих институција.

Употреба НХТ пре мастектомије је створила знатне контроверзе у вези идентификовања субпопулације пацијената која би имала користи од постоперативне РТ. Пацијенти који данас примају НХТ чине хетерогену групу, почев од локално одмаклог карцинома до раног операбилног карцинома. Због тога је врло тешко генерализовати препоруке за примену РТ кроз тако широк спектар стадијума болести.

Једно од најважнијих разматрања је да употреба НХТ модификује патолошку проширеност болести у време хирургије. Стога није јасно који је фактор најважнији за повају ризика за локорегионални релапс (ЛРР): клинички стадијум у време презентације пре започињања НХТ или патохистолошка резидуална болест на операцији после НХТ.

Према тренутним препорукама, пацијенти са клинички ЛОКД треба да имају постоперативну РТ, као и пацијенти са присутним позитивним аксиларним чворовима заосталим после НХТ. Група пацијената која остаје у центру расправе о примени РТ после мастектомије и НХТ је она која је иницијално пре започињања НХТ имала клинички позитиван налаз у ак-

силарним лимфним чворовима (цН+), а после НХТ и мастектомије постала патохистолошки нодус негативна (упН0).

Проспективна рандомизована клиничка испитивања која су у току ће разјаснити нека питања која се тичу локалног третмана после НХТ. До тада би клиничари требало да разматрају сваки појединачни случај мултидисциплинарно, узимајући у обзир различите аспекте ефикасности и нежељених ефеката, како би се избегло прекомерно и непотребно озрачивање.

Кључне речи: карцином дојке, неоадјувантна хемиотерапија, постоперативна радиотерапија

Postoperative radiotherapy after neoadjuvant systemic therapy

Jasmina Mladenović

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has established role for inoperable locally advanced breast cancer (LABC), and now is increasingly used in women with operable breast cancer. NAC leads to downsizing or eradication of the primary tumor and/or axillary nodes, allowing some inoperable cases to become operable, but also enable patients to undergo breast conserving therapy (BCT) instead of mastectomy. Neoadjuvant endocrine therapy is considered an option for patients with hormone receptor-positive LABC, especially for older patients and/or existing comorbid conditions.

Although indications for radiotherapy (RT) following initial breast conserving surgery (BCS) or mastectomy are well established, the role of RT after NAC and surgery is still being defined.

RT is standard following neoadjuvant systemic therapy (NST) and BCS, even with a pathologic complete response (pCR). Clinical trials are required to identify patients with a pCR, who can be spared RT after NST and BCS.

The role of postmastectomy radiotherapy (PMRT) after upfront surgery has been studied in multiple randomized clinical trials, and it has been shown to provide better local control and survival benefits for breast cancer patients with positive lymph nodes. Clinical practice guidelines for PMRT are based exclusively on the pathologic extent of disease at the time of initial mastectomy. In contrast, there is very little information on the recommendations for PMRT after NAC and mastectomy, because there have been no prospective

randomized trials regarding the role of RT following NAC and mastectomy. Therefore, the recommendations are based on retrospective data and single institutions experience.

The use of NAC before mastectomy has created substantial controversy regarding identifying the subgroups of patients that would benefit from PMRT. Patients who receive NAC today represent a heterogeneous group, ranging from locally advanced disease to operable early-stage. That is why, it is very difficult to generalize treatment recommendations across such a wide range of stages of disease.

One of the most important considerations is that use of NAC modifies the pathologic extent of disease at the time of surgery. It is therefore not clear which factor is most important for a patient's individual LRR risk: the clinical stage at the time of presentation before initiation NAC, or the residual pathologic disease burden at surgery after NAC.

According to current recommendations, patients with LABC should receive PMRT, as well as patients with residual nodal involvement after NAC. The group of patients who remain at the center of debate about PMRT after NAC is one that present with clinically lymph node-positive (cN+) axillary disease before initiation of NAC, and after NAC and surgery become node-negative (ypN0).

The ongoing prospective randomized trials will clarify some of the issues regarding local treatments after NAC. Until then, clinicians should discuss every case individually in a multidisciplinary setting, taking into account the various aspects of efficacy and side effects to avoid over- irradiation.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, postoperative radiotherapy

Адјувантно лечење након неоадјувантне системске терапије
Adjuvant treatment after neoadjuvant systemic therapy

Ljiljana Stamatovic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Neoadjuvant treatment (NAT) consists in the administration of upfront systemic therapy before surgery, a modality initially conceived for patients with locally advanced or inoperable disease in order to enhance the chances of surgical resection. The use of NAT has increased in recent years due to its po-

tential advantages, including the *in vivo* assessment of tumor response, the increased rates of conservative surgical procedures, and the possibility of starting an early treatment for micrometastatic disease. Tumor response to NAT is considered as a good surrogate end point for survival. Achieving a pathological complete response (pCR) after NAT is associated with improved prognosis in breast cancer, while the presence of residual disease after NAT indicates a high risk of relapse. A potential strategy to improve long-term outcomes is to offer additional adjuvant treatment for patients that do not achieve a pCR after NAT, an approach described as "post-neoadjuvant treatment". Considering the important prognostic value of achieving a pCR, by focusing on patients with suboptimal treatment response, the post-neoadjuvant setting represents the best scenario to select a population with a high recurrence risk.

Until recently, no tailoring of adjuvant treatment based on response to neoadjuvant therapy was recommended. The new post-neoadjuvant trial modality has been used to assess the efficacy of a new therapy compared to standard treatment for patients with residual disease after NAT. Few studies explored the benefit of additional treatments with different agents in post-neoadjuvant setting and limited data are available.

The CREATE-X trial demonstrated a significant survival improvement with capecitabine in patients with stage I to IIIB HER2-negative early breast cancer who had residual invasive disease and/or tumor-positive lymph nodes after standard NAT containing anthracycline, taxane, or both: the 5-year DFS improved from 67.6% to 74.1% (HR: 0.70, 95% CI 0.53–0.92, p=0.01) and OS improved from 83.6% to 89.2% (HR: 0.59, 95% CI 0.39–0.90, p=0.01) with the most prominent hazard ratio seen in the subgroup of patients with TNBC (DFS: HR: 0.58, 95% CI: 0.39–0.87; OS: HR: 0.52, 95% CI: 0.30–0.90).

For patients with HER2-positive early breast cancer who had residual invasive disease (non pCR) after completion of neoadjuvant chemotherapy combined with anti-HER2 therapy, substitution of adjuvant trastuzumab with trastuzumab emtansine (T-DM1) in the KATHERINE trial decreased the risk of recurrence of invasive breast cancer or death by 50%: the 3-year invasive DFS rates were 88.3% in the TDM1 versus 77% in the trastuzumab group (HR 0.50; 95% CI 0.39–0.64, p < 0.001). The rate of distant recurrences was 10.5% with TDM1 versus 15.9% with trastuzumab, and all subgroups benefited from TDM1. Given the impressive results observed in the KATHERINE trial, post-neoadjuvant TDM1 represents the new standard of care treatment for HER2-positive patients with residual disease after NAT.

In the post-neoadjuvant setting, the role of CDK inhibitors is being investigated in hormone receptor-positive breast cancer patients (PENELOPE-B study), and PARP inhibitors in hormone receptor-positive high-risk patients harboring a *BRCA* mutation (OLYMPIA trial).

Based on the results of post-neoadjuvant trials, recently published ESMO Clinical Guidelines for early breast cancer recommend that in cases of residual invasive disease after completion of neoadjuvant chemotherapy combined with anti-HER2 therapy, adjuvant trastuzumab should be replaced by adjuvant T-DM1 [I, A], and that in high-risk, triple-negative patients not achieving pCR after standard neoadjuvant chemotherapy, the addition of 6–8 cycles of capecitabine postoperatively may be considered [I, C].

Key words: breast cancer, neoadjuvant therapy, pCR, residual disease, post-neoadjuvant treatment

References

1. Caparica R, Lambertini M, Ponde N et al. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. Ther Adv Med Oncol 2019; 11:1-23
2. Pelizzari G, Gerratana L, Basile D et al. Post-neoadjuvant strategies in breast cancer: From risk assessment to treatment escalation. Cancer Treat Rev 2019; 72:7-14
3. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376:2147–2159
4. von Minckwitz G, Huang CS, Mano M et al, for the KATHERINE investigators. Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019; 380:617-628
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 0:1-27. Published online 4 June 2019

АКТУЕЛНЕ КОНТРОВЕРЗЕ У ХИРУРГИЈИ РАКА ДОЈКЕ
CURRENT CONTROVERSIES IN BREAST CANCER SURGERY

Axillary dissection is indicated in all patients with positive lymph nodes prior to neoadjuvant systemic therapy – YES
Ivan Markovic, Nada Santrac 65

Аксиларна дисекција је индикована код свих пацијената са позитивним лимфним нодусима пре неоадјувантне системске терапије – НЕ / Axillary dissection is indicated in all patients with positive lymph nodes prior to neoadjuvant systemic therapy – NO
Ференц Вицко 68

Профилактичка мастектомија код младих жена са раком дојке које нису носиоци штетних мутација
Оливера Косовац 71

Prophylactic mastectomy in young women with breast cancer who are not carriers of harmful mutations
Olivera Kosovac 72

Axillary dissection is indicated in all patients with positive lymph nodes prior to neoadjuvant systemic therapy – YES

Ivan Markovic[1,2], Nada Santrac[1]

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

Neoadjuvant systemic therapy (NAST) has enabled more conservative approach for breast cancer treatment, not only in the context of breast conserving surgery, but also in terms of less radical approach to axillary surgery. Major debates are related to the post-NAST axillary staging in node positive patients prior to NAST, i.e. to the accuracy of sentinel lymph node biopsy (SLNB) and necessity for axillary lymph node dissection (ALND).

Those surgeons **"against ALND"**, but in favor of downsizing the scope of post-NAST axillary surgery for node positive patients, point out that there is a significant **morbidity** related to ALND, like pain syndromes, lymphedema (10-30%) and reduced range of motion, that could be avoided by conserving approach to axillary surgery. They also elaborate the **good identification rate** (IR) of sentinel lymph nodes (SLNs), **acceptable false negative rates** (FNR) and **oncological safety** of post-NAST SLNB. For example, a study by Galimberti *et al*. with 396 cN0 or cN1/2 patients who received NAST, with cN0 response, thus had post-NAST SLNB, followed by ALND if metastases were found, showed axillary relapse in one patient that was initially cN1/2, a 5-year disease-free survival was 81.1% and 73.4% respectively in initially cN0 and cN1/2 patients (p=0.33), while overall 5-year survival was 93.35% in initially cN0 patients and 86.3% in initially cN1/2 patients (p=0.12).

The opposed surgical strategy questions the reliability of SLNB for proper axillary evaluation after NAST in node positive patients in terms of **high FNRs** and necessity of making sure that **"true" SLNs** are extirpated and analyzed. Major debates are related with best mapping technique, least

adequate number of extirpated SLNs extirpated and clipping of positive nodes prior to NAST.

Reported SLN IRs in ACOSOG Z1071, SENTINA and SN FNAC trials were 92.7% (639/689), 80.1% (474/592) and 82.2% (127/145), respectively.

However, reported overall FNRs in these trials were over 10%, and they varied regarding to the number of tracers used and number of SLNs extirpated. If SLNB was performed with single tracer, FNRs were 20.3% (ACOSOG Z1071), 16% (SENTINA, Arm C) and 16% (SN FNAC), while dual tracer method decreases FNRs to 10.8% (ACOSOG Z1071), 8.6% (SENTINA, Arm C) and 5.2% (SN FNAC). Compared to number of SLNs evaluated, lowest FNRs are associated with ≥3 SLNs extirpated, being 9.1% in ACOSOG Z1071, 4.9% in SENTINA (Arm C) and 4.9% in SN FNAC trial. FNRs with less than 3 SLNs removed (2 SLNs vs. 1 SLN) were 21.1% vs. 31% in ACOSOG Z1071, 18.5% vs. 24.3% in SENTINA (Arm C) and 4.9% vs. 18.2% in SN FNAC trial. However, likelihoods of finding 3 or more SLNs was 57% in ACOSOG Z1071 and 34% in SENTINA (Arm C) trials.

Given that pre-defined FNR thresholds were not met, all three trials suggested that changes in the approach and patient selection that result in greater SLNB sensitivity would be necessary to support SLNB as an alternative to ALND for node positive patients prior to NAST.

In order to improve FNRs, **clipping of the node with biopsy-confirmed metastasis** was introduced.

The **MARI procedure** (Marking the Axillary lymph node with Radioactive Iodine seeds), reported in 2015 by Donker *et al*., is a new minimal invasive method to assess the pathological response of nodal metastases after NAST in patients with breast cancer. It includes mapping of positive axillary lymph nodes with radioactive iodine seed prior to NAST – the MARI-node. After NAST, the MARI node is selectively removed using a γ-detection probe. Donker *et al*. assessed whether pathological response in the MARI node was indicative for the pathological response in the additional lymph nodes, removed by complementary ALND. The MARI node IR was 97% and ALND was performed in 95 patients. In total 70/95 patients had residual axillary disease; however, the MARI node was positive in 65 of 70 true positive patients, while in 5 of them the MARI node was free of tumor, but additional positive lymph nodes were found in ALND – meaning the FNR was 5/70 = 7.14%.

The **targeted axillary dissection (TAD),** suggested by MD Anderson Cancer Center (MDACC) team, represents a novel surgical technique which involves removing SLNs, mapped with radioisotope technetium-99m sulfur colloid (Tc99m) and/or blue dye, as well as removing the clipped node by localization

with iodine-125 radioactive seeds. Caudle *et al.* reported in 2016 that the clipped node was not retrieved as SLN in 23.1% (31/134) of patients, similar as in ACOSOG Z1071 trial - 24.1% (34/141). In the group that received ALND, residual nodal disease was identified in 63% (120/191) of patients. The clipped node revealed metastases in 95.8% (115/120) of patients, resulting in a FNR of 4.2% for the clipped node. In the TAD + ALND group, residual nodal disease was observed in 59% (50/85) patients, with FNRs of 10.6% (5/47 patients) for SLN alone and 2.0% (1/50 patients) for SLN + clipped node. MDACC results suggest that the ability to selectively remove clipped nodes in addition to SLNs has significant clinical potential to improve the assessment for residual nodal disease after NAST.

Intraoperative ultrasound (IOUS)-guided excision of the clipped node was suggested in the Spanish ILINA trial as a new tool to guide the identification and removal of the clipped node after NAST. This group investigated whether the accuracy of SLNB can be improved by IOUS guidance, comparing the findings of the clipped nodes with SLNs and ALND findings. In the results of ILINA trial, published in 2018, SLNs matched the clipped node in 77% (27/35) of patients and FNR was 4.1% (both SLN and clipped node were negative, although patient had axillary disease after ALND).

Targeted approach with clipping and SLNB promises more accuracy with lower FNRs. However, one half of node positive patients will still have residual nodal disease after NAST, and nodal pCR was shown to be variable based on the cancer subtype. For example, nodal pCR observed in ACOSOG Z1071 trial ranged from 65% in HER2+ and 49% in triple negative cancer to 21% in HR+/HER2- subtype. Similar results were obtained from a study by Mamtani *et al.* from Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), with nodal pCR of 82% in HER2+ and 47% in triple negative cancer to 21% in HR+/HER2- subtype.

At ASCO 2019, based on unpublished results from MDACC, it was suggested that FNRs correlate strongly to the clinical disease burden. Namely, FNR in patients with less than 4 abnormal nodes was 0% (0/87) in cT1/T2, while it was 6.1% (2/33) in cT3/T4. Similar, in patients with at least 4 abnormal nodes FNRs were 3.2% (1/31) and 9.1% (1/11) in cT1/T2 and cT3/T4 patients, respectively. FNRs in SLNB were also shown to vary between HER2+ and HER2- cancers, being 33% and 18%, respectively.

Data on SLNB accuracy are not encouraging enough, although **combined method of SLNB with dual tracer and removal of more than 2 SLNs, along with removal of clipped nodes, as NCCN Guidelines from 2019 suggest**, can provide lower FNRs and more adequate assessment of residual nodal disease

after NAST. This is of high importance, not only for surgery, but also for providing patients an opportunity to receive **adjuvant treatments that could lead to potential survival benefits**. Given that there is a lack of outcome data on minimally invasive approach to axillary staging after NAST in node positive patients, any documented **change in disease-free survival** could help implementing this less radical surgical strategy into current guidelines of good clinical practice. Until then, **routine ALND remains the most adequate approach to achieve accurate staging of axillary nodes after NAST in node positive patients, especially if patients were cN2 prior to NAST.**

Аксиларна дисекција је индикована код свих пацијената са позитивним лимфним нодусима пре неоадјувантне системске терапије – НЕ
Axillary dissection is indicated in all patients with positive lymph nodes prior to neoadjuvant systemic therapy – NO

Ференц Вицко

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

Регион аксиле дренира око 75% лимфе из дојке. Лимфни чворови аксиле стога могу бити примарно место ширења малигних ћелија код рака дојке. Због тога је дисекција аксиле (axillary lymph node dissection – ALND) дуго година била „златни стандард" лечења.

Дисекција аксиле пружа тачну информацију о броју метастатских и незахваћених лимфних чворова неопходних за стажирање и прогнозу болести. Омогућује добру локалну контролу болести али нема значајнијег утицаја на укупно преживљавање. Ипак се мора поменути да чак и пацијенти са микрометастазом имају краће преживљавање без знакова болести у поређењу са онима са негативном аксилом и имају бенефит од адјувантне терапије.

Насупрот томе дисекцију аксиле прати значајан коморбидитет у смислу лимфедема, неуролошких и сензорних дефицита, који значајно утичу на квалитет живота и функционалност, а може узроковати инфекцију ране или системску инфекцију и целулитис.

Треба имати на уму да преоперативно стажирање аксиле подразумева поред клиничког прегледа и ултразвук аксиле, а ако постоје суспектни чворови тада је од великог значаја урадити цитолошку (fine needle aspiration citology-FNAC) или хистолошку верификацију („core" биопсија).

То су први кораци ка персонализованој здравственој заштити код рака дојке који су неопходни да би имали боље исходе и смањену смртност, која је тренутно на другом месту у Европи.

Стажирање аксиле је важан прогностички фактор али у модерном приступу су још важнији традиционални биомаркери јер доводе до неоспорног бенефита у лечењу (ендокрина терапија, анти HER2 третман). Ту спадају и нови маркери стратегије третмана као што је пЦР након неоадјувантне системске терапије, док се процена ризика на основу биологије тумора користи за ескалацију или деескалацију третмана.

Неоадјувантна терапија омогућује добијање важних информација за одабир адекватне адјувантне терапије за пацијенте са резидуалном болешћу. Искључивање такве терапије може значити изгубљену могућност за додатне куративне терапијске опције у лечењу рака дојке.

Да аксиларна дисекција није индикована код свих пацијената са позитивним лимфним нодусима пре неоадјувантне системске терапије је доказано сада већ са историјским трајалом ACOSOG Z0011. Резултати трајала говоре да нема разлике у укупном преживљавању (ОС) и преживљавању без знакова болести (ДФС) између две групе са АЛНД вс. без даље аксиларне терапије са позитивним сентинел чворовима (СЛН).

На основу ових података АСКО је објавио смернице против АЛНД код пацијената са Т1-2 тумором, са до два позитивна сентинел чвора без екстранодалне инфилтрације, са поштедном операцијопм и ирадијацијом целе дојке.

Шта је уопште разлог да неко спомиње аксиларну дисекцију код позитивних чворова пре неаоадјувантне системске терапије (НАСТ)?? Неко још увек мисли да су препоруке против СЛНБ код пацијената са позитивном аксилом чак и ако дође до цНО након НАСТ?? Да ли је разлог томе је висок проценат лажно негативних налаза СЛНБ (FNR-false negative rate)??

Одавно је доказана регресија захваћених чворова аксиле након НАСТ. У студији НСАБПБ-18 33% позитивних чворова након НАСТ, само хируршки третман 48% што је и статистички значајно п<0.001. МДАЦЦ Т2 тумори 21% вс.37%, п<0.0001, Т3 30% вс.51%, п=0.04. То значи да СЛНБ након НАСТ може смањити потребу за дисекцијом.

Трајали са негативном аксилом су показали да је ФНР до 10% прихватљив (Генг-2016, Тан-2011). Постоји 4 трајала АЦОСОГ 31071, СНФНАЦ, СЕНТИНА, ГАНЕА2 који су доказали да коришћењем дуалног мапирања и уклањањем најмање 3 СЛН, ФНР износи мање од 10%. Опрадано се поставља питање колики је заправо број идентификованих СЛН? У студији АЦОСОГ31071где је специфицирано да треба уклонити најмање 3СЛН тај проценат је 57%, док је у СЕНТИНИ без спецификације 34% . Студија болнице Слоан Кетеринг са дуплим мапирањем и спецификацијом најманје 3СЛН је имала резултат од 86%.

Студија Canavese et al., са 64 пацијената са цН+ пре НАСТ. Након тога је рађена СЛНБ и аксиларна дисекција са идентификацијом од 93,8%, СЛН је био негативан у 23(38%) случајева, а само два су имала метастазу у другом лимфном чвору (FNR 8,7%).

Galimberti et al. је слична студија са 396 случајева са праћењем просечно 61 месеци. Случајеви су цНО или цН1/2 пре НАСТ, а цНО након исте су третирани са СЛНБ али без дисекције аксиле у случају да је СЛН без метастазе. Релапс аксиле се јавио само у једном случају (0,7%)код иницијално цН1/2, који је постао цНО. 5-годишње преживљавање без знакова болести је било 81.1% код иницијално цНО, 73,4% код иницијално цН1/2 (п=0.33). Укупно 5-годишње преживљавање је било93,35 код цНО и 86,3% код цН1/2 (п=0.12).

Све ове студије сугеришу да је СЛНБ прихватљива код цН1/2 који након НАСТ постану цНО. Мора се и нагласити да не постоји јасна значајност високог ФНР обзиром да су ране рандомизиране студије СЛНБ показале да је ФНР око 10% у гранама са аксиларном дисекцијом, али и да је релапс аксиле у групи са СЛНБ износио само око 1%.

АСКО пепоруке тврде са „просечним нивоом доказа" (системски преглед одабраних студија), да бенефит од СЛНБ након НАСТ превазилази потенцијални морбидитет од дисекције аксиле.

Закључак: СЛНБ је сигурна метода стажирања аксиле и код цН+ пацијената ако се уклони преко 2 сентинел чвора и тиме смањује потребу за дисекцијом аксиле.

Код пацијената са цН+ НАСТ се користи ради деескалације хируршког третмана аксиле и постала је стандард третмана.

Са деескалацијом хируршког третмана аксиле очекујемо редукцију морбидитета.

Профилактичка мастектомија код младих жена са раком дојке које нису носиоци штетних мутација

Оливера Косовац

Специјалистичка ординација за пластичну и реконструктивну хирургију "Косовац", Београд

Рак дојке је најчешћи малигни тумор код жена. Годишње од ове болести оболи око 1,670 000 жена у свету.

Квалитет живота жена које болују од карцинома дојки, после обављеног лечења у савременој онколошкој хирургији има изузетну важност. Старосна граница за појаву рака дојке помера се у млађу доб (од 30 до 40 године) тако да сазнање да ће операцијом бити трајно лишене женског имиџа, пацијенткињу оптерећује и чини је ментално нестабилном. Пацијенткињама са раком дојке, очување естетског изгледа и функционалног стања дојке, омогућује добру психо-физичку равнотежу. Реконструкцијом се постиже естетска рестаурација измењене телесне целовитости. Истовремено са покушајима реконструкције дојке након хируршког лечења због рака, развијале су се и технике за корекцију облика и волумена здраве дојке ради постизања симетрије, као и могућност разматрања извођења профилактичне мастектомије са истовременом реконструкцијом здраве дојке.

Пораст броја жена са унилатералним карциномом у раном стадијуму, довео је такође и до пораста броја жена које желе профилактичну контралатералну мастектомију. Лична и породична историја оболевања од карцинома дојке, представљају снажан фактор ризика за развој новог карцинома дојке на другој дојци у будућности. Многе жене су информисане и захтевају елективну контралатералну профилактичну мастектомију, као стратегију за редукцију шансе да се икада поново детектује , дијагностикује и лечи карцином дојке.

Док је стадијум карцинома, величина тумора, лимфонодални статус и лобуларни тип хистолошки удружени са планирањем контралатералне профилактичне мастектомије , већина истраживача закључује да карактеристике пацијената као што су године и образовање снажнији предикторни фактори од фактора тумора.

Кључне речи: карцином дојке, превентивна мастектомија, реконструкција дојке

Prophylactic mastectomy in young women with breast cancer who are not carriers of harmful mutations

Olivera Kosovac

Special Hospital for Plastic and Reconstructive Surgery "Kosovac", Belgrade

Breast cancer is the most common malignant tumor in women. Annually, this disease affects arround 1,670,000 women worldwide.

The quality of life of women suffering from breast cancer, after being treated in modern oncology surgery, is of utmost importance. The age limit for breast cancer is shifting to a younger age (from 30 to 40 years) and a woman, knowing that surgery will permanently deprive her of her womanly image, puts pressure and makes her mentally unstable.

For patients with breast cancer, preserving aesthetic appearance and the functional state of the breast, provides a good psycho-physical balance. Reconstruction achieves an aesthetic restoration of altered bodily integrity. At the same time, constant attempts to reconstruct the breast after the surgical treatment of cancer, helped develop techniques to correct the shape and volume of the healthy breast to achieve symmetry, as well as the possibility of considering and performing a prophylactic mastectomy with the simultaneous reconstruction of a healthy breast. The increase in the number of women with early-stage unilateral cancer also led to an increase in the number of women seeking prophylactic contralateral mastectomy. Personal and family history of breast cancer are a strong risk factor for the development of new breast cancer in another breast in the future. Many women are informed and require elective contralateral prophylactic mastectomy, as a strategy to reduce the chance of ever being re-detected, diagnosed, and treated for breast cancer.

While the stage of cancer, tumor size, lymphonodal status, and lobular type are histologically associated with contralateral prophylactic mastectomy planning, most researchers conclude that patient characteristics such as age and education are more powerful predictors than tumor factors.

Key words: breast cancer, preventive mastectomy, breast reconstruction

ЕСКАЛАЦИЈА И ДЕЕСКАЛАЦИЈА АДЈУВАНТНОГ ЛЕЧЕЊА КОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

ESCALATION AND DE-ESCALATION OF ADJUVANT TREATMENT IN BREAST CANCER

HER-2 позитивни карцином дојке: да ли је деескалација у адјувантном лечењу могућа? / HER2 positive breast carcinoma: is de-escalation of adjuvant therapy possible?
Снежана Шушњар 75

Хормон-рецептор позитивни карцином дојке: ко је кандидат за ескалацију адјувантне хормонске терапије?
Ивана Божовић-Спасојевић 77

Hormone-receptor positive breast cancer: who is candidate for extended therapy?
Ivana Bozovic-Spasojevic 79

HER-2 позитивни карцином дојке: да ли је деескалација у адјувантном лечењу могућа?
HER2 positive breast carcinoma: is de-escalation of adjuvant therapy possible?

Снежана Шушњар

Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију

Према важећим протоколима стручних удружења (ASCO 2019, ESMO 2019, NCCN 2019, St Gallen 2019), адјувантна терапија HER2 позитивних карцинома дојке подразумева годину дана примене лека трастузумаб и, код високо ризичних паијената, и пертузумаб, увек у комбинаицји са хемиотерапијом (комбинација антрациклина и таксана или комбинација доцетаксела и карбоплатине). Ескалирана адјувантна терапија се може размотрати код пацијената са хормон-рецептор (HP) позитинвим туморима високог ризика, једногодишњом применом нератиниба, секвенцијално после трастузумаба.

Данас се све више у неоадјувантном приступу лечења пацијената са туморима ≥ T2N0M0 примењује двострука HER2 блокада (трастузумаб и пертузумаб). Недавно је на основу резултата *Katherine* студије (Gunter von Minckwitz, et al. NEJM 2019; 380:617-28) у праксу уведена примена лека TDM1 (трастузумаб емтансин) код пацијената са резидуалним туморима након неоадјувантне HER2 блокаде. Резултати показују апсолутну разлику у 3-годишњој стопи преживљавања без инвазивног релапса болести (*Invasive disease-free survival*) од 11% у корист гране са TDM1 (88,3% према 77%).

Питање рест тумора након неоадјувантне терапије HER2 позитивних карцинома дојке је решено, али питање колика блокада треба да буде након постизања комплетне ремисије током примене двоструке HER2 блокаде није решено. Немачка група за дојку (GBG) је саопштила резултете истраживања које је обухватило неколико хиљада пацијената укључених

у неоадјувантне студије. Идентификовали су подгрупу код које је постигнута комплетна ремисија и истраживали су који су то предиктивни фактори који указују на већи ризик за релапс болести. Утврдили су да је то иницијална презентација, тј. Т и Н приликом постављања дијагнозе. По том принципу, код иницијално малих тумора без захваћених лимфних нодуса, могло би се у адјувантном приступу ординирати само трастузумаб, уз хормонску терапију у случају ХР позитивне болести.

Да ли је могућа деескалација у неоадјувантном приступу лечењем без примене хемиотеарпије, само ХЕР2 блокадом? Познато је да је у неоадјуванntој студији *Neosphere* kompletna remisija postignuta u 27,3% пацијената sa ХР негативним ХЕР2 позитивним туморима применом комбинације искључиво трастузумаба и пертузумаба (Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012;13 (1):25-32). Недавно објављена анализа биомаркера у неоадјувантној студији где је примењена комбинација трастузумаба и лапатиниба, показала је да је комплетна регресија постигнута у нејвећем проценту код пацијената са амплификацијом ХЕР2 гена удружено са немутираном PI3K (*phosphatidil inozitol 3 kinaza*) (J. Veeraraghavan, et al. Ann Oncol 2019; 30: 927–33).

Друга врста деескалације односи се на деескалацију хемиотерапије која увек прати примену двојне блокаде. Једна студија фазе 2 (Tolaney SM, et al. Abstract 511. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 2-6, 2017; Chicago) показала је да је код пацијаната са нодус негативним туморима до 3 цм лечених применом недељних доза паклитаксела 7-годишња стопа *DFS* износи 93%, а укупног преживљавања (*OS*) 95%. То значи да сада имамо доказе да антрациклинске комбинације могу безбедно да се изоставе у адјувантном лечењу ових пацијената, чиме се смањују и ризици од кардиотоксичности индуковане терапијом. Ова стратегија лечења ушла је у препоруке стручних организација, те је код пацијенктиња дијагностикованим са ХЕР2 позитивним туморима Т1НОМО иницијална терапија избора хируршка терапија.

Могућност изостанка хемиотерапије може се разматрати код пацијената са ХР позитивним ХЕР2 позитинвим туморима код којих постоје контраиндикације за примену хемиотерапије или се очекују нежељена дејства тежег степена или код пацијената који не желе да примају хемиотерапију. Код њих може да се разматра истовремене примена хормонске терапије са ХЕР2 блокадом. Иако нема студија фазе 3 које би подржале овај терапијски конепт, он се рутински примењује у појединачним случајевима, нарочито код пацијената старије животне доби.

Уназад неколико година рађене су студије које су испитивале краће давање ХЕР2 блокаде. Све студије су имале тзв. *non-inferiority* дизајн и че-

тири од пет објављених студија није показало да краће давање трастузумаба није инфериорно у поређењу са стандардним протоколом (9 недења, *Short-her* и *Soldo* студије или 6 месеци, *Phare* и *Horg* студије). Недавно објављени резултати Persephone студије (Earl HM, et al, Lancet 2019; 393: 2599–612) показују да нема разлике у 4-годишњој стопи преживљавања без знакова болести (*DFS*) између краће (6 месеци) и дуже (12 месеци) примене трастузумаба (89,4% према 89,8%; HR 1,07, 90%CI 0,93-1,24, p=0,011). С друге стране, ажурирани подаци Phare студије (Xavier Pivot, et al. Lancet 2019; 393: 2591–98.) потврђују претходни закључак да је краће давање трастузумаба инфериорно у односу на стандарду дужину примене лека. Након 7,5 година праћења, стопа релапса болести износила је 20,4% у 12. месечној грани и 21,2% у 6-месечној грани (HR 1,08, 95%CI 0,93-1,25, p=0,39). Иако су резултати обе студије веома слични, интерпретирани су супротно, превсходно због иницијалног дизајна студија и дефинисања граница неинфериорности [Ponde N, de Azembuja E. Persephone – implications for clinical practice in 2019. Nature reviews/Clinical Oncology/Breast cancer 2019. (DOI https://doi.org/10.1038/s41571-019-0256-7)].

Узимајући у обзир да још није урађена мета анализа наведених студија, остаје препорука да се у адјувантном приступу лечења пацијената са HER2 позитивним карциномима дојке примењује HER2 болокада у трајању од годину дана. Исто тако, резултати ових студија јесу корисни утолико што показују да примена HER2 блокаде и у краћем временском интервалу смањује ризике од релапса болести уз смањење нежељених ефеката. Стога јесу охрабрујући нарочито за пацијенате са кардиолошким коморбидитетима који не толеришу дуготрајну примену трастузумаба. На стручној заједници остаје да се у наредном периоду поставе јасније границе којима се квантфикује задовољавајућа разлика у терапијском одговору између два лека или две стратегије лечења, у циљу боље интерпретације и суштинске користи у лечењу пацијената са HER2 позитивним карциномима дојке.

Хормон-рецептор позитивни карцином дојке: ко је кандидат за ескалацију адјувантне хормонске терапије?

Ивана Божовић-Спасојевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Тамоксифен је историјски стандард адјувантне ендокрине терапије за пременопаузне жене са раним карцином дојке. Адјувантне клиничке студије

које су испитивале оваријалну супресију (ОС) код пременопаузних жена са раним хормон рецептор позитивним карциномом дојке су показале да ОС додатно смањује ризик од релапса болести, пре свега код пацијенткиња са високим ризиком попут млађег животног доба (≤35 година старости) и захваћености ≥4 лимфна чвора. Став је стручњака при последњој консензус конференцији за рани карцином дојке да оне пацијенткиње које су кандидати за примену хемиотерапије, сходно ризику за релапс болести, јесу и кандидати за примену ОС. Оваријалну супресију је могуће комбиновати са тамоксифеном или инхибиторима ароматазе (ИА).

За жене у менопаузи адјувантна ендокрина терапија хормон рецептор позитивног раног карцинома дојке је тамоксифен или инхибитор ароматазе. Велике рандомизоване клиничке студије су показале да почетно лечење ИА може смањити ризик од релапса болести и побољшати преживљавање у поређењу са тамоксифеном. Стога препоруке за лечење постменопаузних пацијенткиња наглашавају да ИА требају бити део адјувантне терапије ових жена, посебно код пацијенткиња са следећим факторима ризика: позитивни лемфни чворови, висок Ки67, градус тумора 2 или 3, лобуларна хистологија и ХЕР2 позитивност. Код жена са високим ризиком од релапса болести препорука је употреба ИА као почетне терапије. У одабиру терапије узети у обзир присутне коморбидитете и подношљивост терапије, посебно с обзиром на то да је показана скромна разлика у ефикасности између тамоксифена и ИА.

Током протекле деценије, бројне клиничке студије су испитивале улогу продужене адјувантне ендокрине терапије након 5-годишњег лечења који је представљао стандард. Опције укључују продужени тамоксифен до 10 година, продужен ИА до 10 година, или 5 година тамоксифена и прелазак на ИА. Предности продужене терапије укључују смањење ризика од локорегионалног, удаљеног релапса и контралатералног карцинома дојке. Према последњем консензусу о раном карциному дојке дуже трајање ендокрине терапије се препоручује код жена са умереним и високим ризиком за релапс болести, који се клинички дефинишу као II или III стадијум карцинома дојке. Код жена са I клиничким стадијумом болести консензус препоручује 5-годишњу ендокрину терапију.

На основу досадашњих резултата клиничких студија продужена терапија се препоручује код жена које су примале тамоксифен као почетну ендокрину терапију. При ординирању продужене ендокрине терапије узети у обзир преференције и подношљивост пацијента, с обзиром на то да је продужена терапија повезана са симптомима менопаузе и ризицима

по здравље костију, посебно код пацијената који су завршили 5 година терапије ИА.

Код пременопаузних жена које су започеле лечење тамоксифеном, а имају висок ризик за релапс болести, препорука је да се лечење настави са ИА до укупно 10 година.

Кључне речи: рани карциномом дојке, тамоксифен, инхибитор ароматазе, ендокрина терапија

Hormone-receptor positive breast cancer: who is candidate for extended therapy?

Ivana Bozovic-Spasojevic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Tamoxifen is the historical standard adjuvant endocrine therapy for premenopausal women. Recent trials of adjuvant ovarian function suppression (OFS) demonstrated that OFS can lower the risk of breast cancer recurrence in higher risk cancer patients. Risk factors such as age 35 or less, and/or involvement of 4 or more lymph nodes are factors arguing for inclusion of OFS. In general women with sufficient tumor risk to require treatment with chemotherapy may wish to consider OFS. OFS could be combined with either tamoxifen or an AI.

A vast literature supports the use of tamoxifen or AIs in the adjuvant treatment of postmenopausal women. Large randomized trials have shown that initial treatment with AIs may reduce recurrence risk and improve survival compared with tamoxifen alone, thus AI should be used at some point during the course of adjuvant therapy. Factors that favored the use of an AI include node positivity, high Ki67, high grade, lobular histology, and HER2 positivity. In women at high risk of recurrence, the use of an AI as initial therapy should be considered.

In postmenopausal women, multiple trials have studied extended endocrine therapy with an aromatase inhibitor and have shown reduced rates of breast cancer events, including distant, loco-regional recurrence and contralateral breast cancers though the absolute benefit is modest. Options include extended tamoxifen to 10 years, extended AI therapy to 10 years, or 5 years of tamoxifen and then switching to an AI. In general, extended therapy is recommended in women with moderate to high risk of recurrence, typically defined as stage II or III breast cancer. In women with stage I cancers, 5 years of

treatment is valid therapy option. It is important to notice patient preference and tolerability in this treatment decision, as extended therapy is associated with ongoing menopausal symptoms and risks to bone health, and yields only modest benefits in terms of preventing breast cancer recurrence, especially in patients who have completed 5 years of AI therapy.

For premenopausal women who are at high risk for recurrence and have completed 5 years of tamoxifen therapy, extend endocrine therapy for up to 10 years is recommended.

Key words: early breast cancer, tamoxifen, aromatase inhibitors, endocrine treatment.

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЈА РАКА – STATE OF THE ART

MINIMALLY INVASIVE CANCER SURGERY – STATE OF THE ART

Surgery of adrenal gland tumors, current and future perspectives
Martin Walz 83

Treatment of the locally advanced esophageal adenocarcinoma
Milos Bjelovic, Dragan Gunjic, Milan Veselinovic, Tamara Babic, Radmila Vlajic, Marija Djukanovic 84

Robotic treatment and quality of lymphadenectomy in gastric cancer
F. Roviello, A. D'Ignazio, L. Marano, D. Marrelli 85

Lateral to medial approach in laparoscopic colon surgery – our experience
Dragan Radovanovic, Radmila Ilic, Rastko Zivic, Miljan Milanovic, Stefan Mitic 87

Minimally invasive surgery of the liver – why, when and how?
Martin Walz 88

Pulmonary metastasectomy – from a contemporary perspective
Servet Bölükbas 89

Минимално инвазивни приступ код гинеколошких малигнитета / Minimally invasive approach for gynecological malignancies
Петар Радловић, Александар Ћетковић, Вишња Галогажа, Стефан Јоксимовић, Немања Вујић 90

Minimally invasive procedures in the treatment of peritoneal malignancies
Andreas Brandl 91

Surgery of adrenal gland tumors, current and future perspectives

Martin Walz

Department of Surgery and Centre of Minimally Invasive Surgery, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

Surgery of adrenal tumors is indicated in functioning, potentially malignant, metastatic, and rarely in symptomatic lesions. Functioning tumors include hyperaldosteronism, hypercortisolism, virilizing and feminizing neoplasia as well as pheochromocytomas. Potentially malignant tumors are functioning or non-functioning with size of more than 4-6 cm. Indication for adrenal metastasectomy has to be integrated individually in the oncologic concept.

In the majority of cases, adrenalectomy has to be performed by minimally invasive techniques (MIS). Worldwide two methods have become standard: the transperitoneal laparoscopic procedure in lateral decubitus position or the retroperitoneoscopic technique in prone position. Latter is our standard operation since our invention in 1994. It offers a direct approach with fast and safe surgery. The major differences compared to the laparoscopic procedure are the decreased length of intervention (< 1 hour) and the fastest recovery of patients due to the extraperitoneal dissection (1 day). Postoperative course almost never includes intensive care treatment.

After standardization of minimally invasive surgical techniques, perioperative treatment are in focus of adrenal surgery today. This includes simplification of pretreatment in Conn's syndrome (without need of adjusting potassium levels) and in pheochromocytomas (without alpha-blockade). Recently we could demonstrate that receptor-blockade in pheochromocytomas does not influence mortality but increases morbidity without relevant effect on arterial peak pressures. Furthermore, peri- and postoperative corticoid supple-

mentation in Cushing's patients can be performed orally and does not need intravenous application.

Future developments in adrenal surgery are widening of indications in metastases and use of MIS in adrenocortical cancer.

Treatment of the locally advanced esophageal adenocarcinoma

Milos Bjelovic[1,2], Dragan Gunjic[2], Milan Veselinovic[2], Tamara Babic[2], Radmila Vlajic[2], Marija Djukanovic[3]

[1] School of Medicine, University of Belgrade; [2] Department of Minimally Invasive Upper Gastrointestinal Surgery, University Hospital for Digestive Surgery, Clinical Center of Serbia; [3] Department of Anesthesiology and resuscitation, Hospital for Digestive Surgery, Clinical Center of Serbia

Backgound and aim: Surgical resection is the most effective treatment modality for esophageal cancer in terms of disease locoregional control and long-term survival. Even with advances in preoperative and postoperative management, esophagectomy is highly invasive surgery associated with significant morbidity and mortality Shifting of the paradigm from open esophagectomy (OE) to minimally invasive esophagectomy (MIE) in the treatment of esophageal cancer is more than obvious worldwide, from about 20% of esophageal cancer resections being performed using some of minimally invasive approach in 2007 to about 50% in 2014. Today, under the terms of MIE there are many different procedures. All these procedures differ in respect of extant of lymph nodes dissection and position of the anastomosis with the most utilized procedures being hybrid minimally invasive esophagectomy (hMIE) and total minimally invasive esophagectomy (tMIE). Not surprisingly, only scarce data comparing hMIE versus tMIE are available mainly as differences between minimally invasive approaches are always less obvious compared to those seen in comparisons to open resections and each center has developed and pursued its own minimally invasive approach found to be the most feasible.

Aim of this study was to assess the effectiveness of minimally invasive esophagectomy (MIE) in comparison with open esophagectomy (OE) in esophageal cancer treatment.

Methods: The single center prospective nonrandom cohort study included a total of 150 patients in convenience sample, who underwent the Ivor-Lewis

procedure with a curative intention for the esophageal cancer between January 2009 and June 2019. All patients were operated by the one surgical team. Out of 150 patients, 50 underwent OE, 50 hMIE (laparoscopic gastric mobilization and open chest approach) and 50 patients underwent tMIE (laparoscopic and thoracoscopic approach). Primary endpoints were significant early postoperative complications, including major postoperative pulmonary complications (MPPCs). Secondary endpoints were perioperative characteristics, 30-day mortality and oncological outcomes.

Results: There were no significant differences between groups in age and gender distribution, as well as the most prevalent tumor localization and stage of the disease. Average operative time was 337 minutes in OE gropu, 327 in hMIE and 346 in tMIE groups ($p > 0.05$). Average blood loss and transfusion was significantly lower in MIE groups compared to OE (305ml in OE and 177 and 86ml in hMIE and tMIE respectively; $p < 0.001$). The total number of complications was 22 in the OE group vs. 14 in the hMIE and tMIE groups ($p > 0.05$). Higher prevalence of major postoperative pulmonary complications (MPPCs) was observed in the OE group compared to the MIE groups. There was a statistically significant difference in the mean intensive care unit (ICU) stay in favor of the MIE groups ($p > 0.05$). Mean number of harvested lymph nodes was 26 in the OE group compared to 31.9 in the hMIE group and 29 in tMIE group. There was no statistically significant difference regarding the anastomotic leakage rates and 30-day mortality between the groups ($p > 0.05$). Overall median survival rate was 807 days, with no significant difference between groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Perioperative and oncologic results after MIE are not inferior but are even better in some aspects of treatment when compared to OE.

Key words: Esophageal cancer, Treatment, Surgery, Minimally invasive esophagectomy

Robotic treatment and quality of lymphadenectomy in gastric cancer

F. Roviello, A. D'Ignazio, L. Marano, D. Marrelli

University of Siena, General and Oncologic Surgery

Background: Gastrectomy with adequate margin resection and lymphadenectomy remains the mainstay in gastric cancer (GC) treatment. It is proven

by randomized trials and meta-analyses the superiority of minimally invasive approach in terms of short-term outcome and the main international guide lines include minimally invasive approach in early tumors.

Technical advantage of robotic approach could overcome some limitations of laparoscopic surgery, with special reference to extended lymphadenectomy and reconstruction after total gastrectomy, this may be helpful to extend indications even to subgroups of advanced GC.

The aim of this study is to compare the short-terms outcomes of open vs. robotic approach in the treatment of GC, evaluating post-operative outcomes and the main oncological parameters in different categories of risk.

Matherial and methods: From January 2011 to December 2018, 196 patients with primary GC underwent curative gastrectomy were retrospectively analyzed, excluding pathological stage IV. Features like age, sex, location of the primary lesion and pathological stage were matched for comparison of outcomes. Clinical operative and post-operative features with tumor pathological findings were evaluated.

Results: 166 patients were treated with open approach and 30 patients with robotic approach. Median age was 73 years in both groups. A number of 103 vs. 21 distal gastrectomies and 63 vs. 9 total gastrectomies were performed in open and robotic group, respectively. Operative time was significantly higher in robotic group than open group (327 vs. 272 minutes; $p< 0.001$). There were no differences in terms of extent of lymphadenectomy and number of harvested lymph nodes between the two groups (30 vs. 36; $p = 0.481$). No differences were recognized in terms of major surgical complications (Clavien-Dindo > 3) and reoperation rate. Mortality was null. Robotic gastrectomy group showed a shorter hospital length of stay when compared with open group (8 vs. 14 days; $p=0.022$). No differences in terms of overall survival and disease free survival was seen between the two groups ($p=0.792$)

Conclusions: In the treatment of not metastatic GC, robotic gastrectomy with extended lymphadenectomy can be considered an option in general clinical practice. The results observed are satisfy both in terms of morbidity, mortality and oncological outcomes. However the results and quality of lymphadenectomy are strictly related to the expertise of the operators, underlining the importance of the centralization of major procedures.

Lateral to medial approach in laparoscopic colon surgery – our experience

Dragan Radovanovic, Radmila Ilic, Rastko Zivic, Miljan Milanovic, Stefan Mitic

University Surgery Clinic "dr Dragisa Misovic" Dedinje, Belgrade

Introduction: Twenty eight years after first laparoscopic colon surgery were performed, and long journey of its development has been done we could ask our self: does it make sense to discuss about value of laparoscopic colon surgery in comparison with open surgery?

Two groups of data's are obvious:

1. In patients decision for choosing laparoscopic approach for colon and rectal surgery fundamental orientation is based upon expectance of better postoperative comfort: decreased pain, immediate postoperative mobility, shorter hospital stay, cosmetic effects. Advantage of laparascopic surgery could be seen through cost benefit of earlier return to job.

2. After almost thirty years many surveys came up with: along with patient comfort benefits, added value of laparoscopic surgery is decreased morbidity and mortality rates, e.g. bleeding, infections, thromboembolism. Main advantages of lap surgery could be explained with reduced trauma, decreased respond to trauma and lower postoperative immune depression in comparison with open surgery.

First approach in laparoscopic colon surgery were lateral to medial, similar to open surgery. During a time medial to lateral approach become more frequent.

Aim: Safety and effectiveness of lateral to medial laparoscopic approach in colon surgery

Method: Open infra umbilical entering in abdominal cavity, pneumoperitoneum 12 mmHg, 4-5 ports, lateral to medial dissection plane and vascular ligation. Type of anastomosis: hand sewn (right colectomy, colo-anal anastomosis), endo GIA blue cartridge, EEA circular stapler no 31. Patient mobilization same day, intake of clear liquid 1 p.o.d,

Results: At University Surgical Clinic "dr Dragisa Misovic" Dedinje, one (same) operative team performed 107 lap operations with lateral to medial approach, 58 male (54,20%) and 49 female (45,80%). Average age 67,09 years (max 86 years min 23 years).Structure of colon and rectal resections:

Right colectomy 40 (37,39%), left colectomy 23 (21,49%), right extended colectomy 7 (6,54%) , total colectomy 2 (1,88 %), Hartman procedure 1 (0,94%), Low rectal resection 28 (26,16%), Miles procedure 6 (5,60%) with other organ resection in 8 cases (7,47%)

Morbidity: 16 patients (14,95%) has complications (20 complications).Most frequent were urinary infections 8 patients(7,47%/40%) and C difficilae colitis 4 patients (3,73%/20%) Mortality: one patient- 0,94%

Hospital stay: postoperative hospital stay was 5,82 days

ASA score: ASA I 7,63% patients ASA II 63,08 % ASA III 27,13 % ASA IV 1,08% Without 1,08% Majority of patients were ASA II and one third were ASA III.

Conclusion: According to postoperative morbidity rate, mortality rate and ASA score laparoscopic colon and rectal surgery with lateral to medial dissection approach is very safe and effective procedure.

Minimally invasive surgery of the liver – why, when and how?

Martin Walz

Department of Surgery and Centre of Minimally Invasive Surgery, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

Liver surgery mainly includes procedures on benign, primary, or secondary tumors. Minimally invasive liver surgery (MILS) has been introduced in the early 90's of the last century. Beginning with resections on primary liver cysts and small metastases, MILS today includes nearly all types of liver resection including those for Klatskin's tumors and living donors for transplantation.

Studies on laparoscopic liver resection show feasibility and safety especially because of reduced blood loss. Additionally, fast recovery - typically in minimally invasive surgery (MIS) - can be offered.

Depending on the level of surgical difficulty, preconditions for successful MILS are experiences in MIS including use of modern dissection devices as harmonic scalpel or bipolar instruments, laparoscopic ultrasound, precise knowledge of liver anatomy, extended experience in open liver surgery, and advanced laparoscopic skills including management of potentially severe bleeding and gas embolism.

Basically MILS today needs the combination of both: skills and experiences in liver surgery and laparoscopic surgery.

Pulmonary metastasectomy – from a contemporary perspective

Servet Bölükbas

Department of Thoracic Surgery, Kliniken Essen-Mitte gGmbH, Essen, Germany

Ten percent to 30% of patients diagnosed with solid cancers will have pulmonary metastases. The lungs are the most common site of the initial recurrence in patients with colorectal, renal and testicular cancer. Pulmonary metastasectomy might constitute a survival advantage in selected patients.

Importantly, new lesions could be observed in 50% of patients shortly after first diagnosis of pulmonary metastases. Thus, important selection criteria for metastasectomy are systemic treatment or observation time of at least 2 months before possible metastasectomy to avoid futile surgery during possible tumor progression. Pulmonary metastasectomy in conjunction with chemotherapy might offer better outcome than the best scenario in terms of response to chemotherapy alone. Patients with a single metastasis might profit most from pulmonary metastasectomy. However, pulmonary metastasectomy still seems to be justified in patients with multiple but completely resectable metastases. Thus, the role of pulmonary metastasectomy should be evaluated in the context of multidisciplinary approach.

The goal of curative intent metastasectomy is resection of all metastatic lesions. The type of surgical approach (open, minimally-invasive) depends on the number and localization of the metastatic lesions as well as the prevalence of thoracic lymph node involvement. Parenchyma-sparing wedge resection or laser resection is the mainstay of pulmonary metastasectomy. There might be also the need for anatomic resection in terms of segmentectomy or lobectomy. Nonetheless, there is no role for pneumonectomy in pulmonary metastasectomy. We prefer laser resection in the event of centrally located and nonfixed pulmonary metastasis to avoid anatomic resections and to safe healthy lung tissue. Systematic lymphadenectomy or sampling are core elements of pulmonary metastasectomy for colorectal, renal and non-seminomatous testicular cancer.

Over the last decade, technology has progressed in every field. Video-assisted and robotically-assisted minimally-invasive surgery has been utilized more and more. In selected patients, pulmonary metastasectomy can be offered in analgo-sedation without intubation. The aim of the presentation sis

to give an overview about pulmonary metastasectomy from a contemporary perspective of view.

Key words: pulmonary metastasectomy, lymphadenectomy, guidelines, minimally-invasive

Минимално инвазивни приступ код гинеколошких малигнитета
Minimally invasive approach for gynecological malignancies

Петар Радловић, Александар Ћетковић, Вишња Галогажа, Стефан Јоксимовић, Немања Вујић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Минимално инвазивна хирургија се у последње две деценије шире примењује у хируршком лечењу гинеколошких малигних тумора. Предности лапароскопске хирургије за пацијента се у односу на традиционалну отворену хирургију огледају не само у бољем естетском ефекту већ и бржем опоравку након операције, мањем губитку крви, краћем лежању у болници и мањем трошку лечења. Многе студије су показале не само могућност извођења комплексних хируршких процедура лапароскопски, већ и онколошку сигурност оваквог приступа.

Са онко-гинеколошког аспекта, минимално инвазивна хирургија се највише примењује у лечењу раних стадијума карцинома тела материце. У ту сврху се најчешће ради тотална лапароскопска хистеректомија са, или без дисекције пелвичних лимфних чворова у зависности од налаза магнетне резонанце пре операције и хистопатолошких карактеристика тумора. Последњих година се уместо пелвичне дисекције све више користи сентинел биопсија лимфног чвора, као мање инвазивна, а прецизнија метода за стажирање болести. Студије фазе три које показују поузданост и безбедност ове методе код карцинома ендометријума су у току.

У лечењу цервикалног карцинома лапароскопска хирургија је имала широку примену до момента када су 2018. године резултати неких студија показали онколошку инфериорност овог приступа у односу на отворену хирургију. Ниједна од студија није показала инфериорност лапароскопије за мале туморе тј. туморе мање од 2 сантиметра, али јесте за туморе веће од 2 сантиметра. Инфериорност лапароскопије се огледала у виду веће учесталости локалног рецидива и мањег преживљавања па-

цијенткиња које су оперисане минимално инвазивним приступом. Због тога се лапароскопска хирургија код цервикалног карцинома примењује селективно код пацијенткиња са мањим туморима било као лапароскопска радикална хистеректомија, или лапароскопска радикална трахелектомија уколико је циљ и очување фертилитета. Наведене операције је могуће извести у потпуности лапароскопски или комбинованим приступом (лапароскопски и вагинално).

Иако се отворена хирургија рутински примењује, у терапијском смислу, код узнапредовалог карцинома јајника, минимално инвазиван приступ се може примењивати код раног стадијума оваријалног карцинома, као и код евалуација аднексалних маса нејасне етиологије. Процену операбилности узнапредовалог карцинома јајника је могуће извести лапароскопски уз значајна ограничења у смислу ограничености експлорације свих сегмената трбуха због чега се селективно примењује.

Кључне речи: минимално инвазивна хирургија, лапароскопија, отворена хирургија, гинеколошки малигнитети
Keywords: minimally invasive surgery, laparoscopy, open surgery, gynecological malignancies

Minimally invasive procedures in the treatment of peritoneal malignancies

Andreas Brandl

Digestive Unit, Champalimaud Foundation, Lisbon, Portugal

Peritoneal malignancies are divided in primary and secondary peritoneal malignancies, while primary malignancies are arising from the peritoneum itself (e.g. peritoneal mesothelioma), secondary are defined as metastasis of most commonly gastrointestinal cancers (gastric, colorectal or appendiceal neoplasm) or ovarian cancer. During the last decades an aggressive surgical treatment called cytoreductive surgery (CRS) in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) were established and proved survival benefit compared to palliative chemotherapy in selected patients. Due to the fact, that CRS and HIPEC is major surgery with a considerable access trauma (incision from xyphoid to Os pubis) in order to achieve a complete macroscopic cytoreduction, efforts were taken to develop a minimal-invasive CRS in combination with HIPEC for very selected patients with small vol-

ume peritoneal disease. The goal is to minimize postoperative morbidity in order to enhance recovery. While these procedures are limited to few centers worldwide and its oncologic appropriateness has to be proven, more commonly intraabdominal chemotherapeutic applications have disseminated worldwide. These procedures do not include cytoreductive surgery, but aim for tumor regression in order to palliate or even in a preconditioning to reach a complete cytoreduction and HIPEC at a later stage for a small number of patients. There are mainly two minimal invasive procedures, which distribute in a repetitive setting (every 4-6 weeks) intraperitoneal chemotherapy either in a heated approach (laparoscopic HIPEC) or in a pressurized approach (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy: PIPAC). Today, clinical trials are focusing on the assessment of PIPAC in several Phase II and Phase III worldwide trials for various peritoneal malignancies. One of the advantages of repetitive intraperitoneal applications is the possibility of reassessment and monitoring of pathologic regression through peritoneal biopsies, as well as an appropriate evacuation of ascites.

ФОРУМ ЗА ПАЦИЈЕНТЕ И ЧЛАНОВЕ ПОРОДИЦА: ИСХРАНА И НАЧИН ЖИВОТА КОД ОБОЛЕЛИХ ОД РАКА

FORUM FOR PATIENTS AND FAMILY MEMBERS: NUTRITION AND LIFESTYLE IN CANCER PATIENTS

Како живети са малигном болешћу?
Светлана Берат 95
How to live with malignant disease?
Svetlana Berat 96

Како живети са малигном болешћу?

Светлана Берат
Институт за онкологију и радиологију Србије

Савремено онколошко лечење обухвата лечење тумора (антинеопластично лечење) и психосоцијалну подршку болеснику и породици да се носе са малигном болешћу. Психосоцијална подршка има за циљ да подржи болесника и породицу у свим фазама лечења од момента суочавања са дијагнозом, па до исхода лечења. Помоћ је нарочито потребна током чекања на почетак лечења, у периодима промена одлука у вези са модалитетима лечења, на завршетку лечења, приликом отпуста из болнице, приликом редовних контрола и праћења, у ситуацијама неуспеха лечења када нису добијени очекивани и жељени ефекти, у ситуацијама поновног јављања или рецидива болести, у фази када је болест метастатска и у терминалној фази болести.

Малигне болести доводе до дисфункционалности у свим аспектима живота оболеле особе и могу да резултирају кризном ситуацијом. Криза изазива емотивне, когнитивне и бихејвиоралне поремећаје. Поред подршке коју могу добити од стране чланова породице, пријатеља и рођака, психосоцијалну подршку у онкологији могу добити од стручњака саветовалишта у индивидуалном приступу након добијања конзилијарне одлуке за одређено специфично онколошко лечење; кроз информативно-едукативне групне сесије за подршку пацијентима и породици у оквиру програма „Верујем у живот"; радом у групи кроз тематске радионице усмерене на промену понашања (исхрана, покретљивост, обављање физичких активности, комуникацију, односе у породици...); као и радионице усмерене на мисли и осећања (аутогени тренинг, релаксација тела, креативне радионице...); сарадњом са Радном групом ИОРС-а; Удружењима пацијената; Друштвом за борбу против рака; НВО... Предности пацијената који су били

обухваћени психосоцијалном подршком односе се на активно учешће у доношењу одлуке о лечењу, веће задовољство лечењем, бољу способност да се носе са дијагнозом, лечењем и последицама лечења, смањење анксиозности, депресије и поремећаја расположења, побољшане комуникације са члановима породице и пријатељима, бољи квалитет живота.

Кључне речи: малигна болест, психосоцијална подршка, квалитет живота

How to live with malignant disease?

Svetlana Berat

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Modern oncology treatment includes treatment of the tumor (antineoplastic therapy) and psychosocial support to patient and family to cope with the malignant disease. Psychosocial support aims to support patient and family in all phases of treatment, from the moment of coping with the diagnosis, to treatment outcomes. Help is particularly needed during waiting to treatment beginning, in periods of decision changes in regarding the modalities of treatment, at the end of treatment, at discharge from the hospital, during regular checks and monitoring, in situations of treatment failure when are not obtained the expected and desired effects, in situations of repeating or recurrence of disease, at a stage when the disease is metastatic and in terminal phase.

Malignant diseases lead to the dysfunction in all aspects of life of patient and can result in a crisis situation. The crisis cause emotional, cognitive and behavioral disorders. Besides the support they can get from family members, friends and relatives, psychosocial support in oncology a patient can get from experts in individual approach after receiving the counseling decision for the certain specific oncological treatment; through informational and educational group sessions to support patients and families within the program "I believe in life"; by work in group through thematic workshops aimed at change of behavior (diet, mobility, performing physical activities, communication, relationships in family...); as well as workshops focused on the thoughts and feelings (autogenous training, body relaxation, creative workshops...); cooperation with the Working Group IORS-a; Patient organizations; Society for the fight against cancer; NGOs... The benefits of patients who were included in psychosocial support are related to active participation in making decisions

about treatment, higher satisfaction with treatment, better ability to cope with the diagnosis, treatment and consequences of treatment, reduction of anxiety, depression and mood disorders, improved communication with members family and friends, a better quality of life.

Keywords: malignant disease, psychosocial support, quality of life.

НОВИ ТРЕНДОВИ У РАДИОТЕРАПИЈИ
NEW TRENDS IN RADIOTHERAPY

Могућности протонске терапије
Марија Поповић-Вуковић, Јелена Бокун, Драгана Станић, Ивана Мишковић, Борко Ниџовић, Марина Никитовић 101

Possibilities of proton therapy
Marija Popović-Vuković, Jelena Bokun, Dragana Stanić, Ivana Mišković, Borko Nidžović, Marina Nikitović 102

Зрачење целог тела – ТБИ
Драгана Станић, Јелена Бокун, Марија Поповић-Вуковић, Ивана Мишковић, Марина Никитовић 103

Total body irradiation – TBI
Dragana Stanić, Jelena Bokun, Marija Popović-Vuković, Ivana Mišković, Marina Nikitović 104

Екстракранијална стереотаксична радиотерапија – принципи и клиничка примена
Татјана Арсенијевић, Марина Никитовић. 105

Stereotactic body radiotherapy – principles and practice
Tatjana Arsenijević, Marina Nikitović. 107

Компаративна анализа између IMRT и VMAT плана у ОРЛ регији / IMRT vs VMAT: comparative analysis of the H&N radiotherapy treatment plan
Игор Ђан, Бориславa Петровић, Лаза Рутоњски 109

Улога интерстицијалне брахитерапије у ери модерне радиотерапије
Оливера Иванов, Јелена Личина, Милана Митрић Ашковић, Бориславa Петровић, Марија Баста. 111

Role of interstitial brachytherapy in the era of modern radiotherapy
Olivera Ivanov, Jelena Ličina, Milana Mitrić Ašković, Borislava Petrović, Marija Basta 112

Увођење модерних радиотерапијских техника конформалне радиотерапије и RapidArc у ЗЦ Кладово / Introduction of Modern Radiotion tehnics of Conformal RT and RapidArc In Health Center Kladovo
Оливера Увалић 114

Контрола квалитета ИМРТ и ВМАТ планова
Тања Раонић-Стевановић, Борко Ниџовић, Ања Лазовић 115

QA for IMRT and VMAT plan
Tanja Raonić-Stevanović, Borko Nidžović, Anja Lazović. 116

Поштеда коштане сржи код постоперативне интензитет-модулисане радиотерапије цервикалног карцинома
Драгослава Марјановић, Александар Томашевић, Весна Плешинац Карапанџић . . . 118

Bone marrow sparing in postoperative intensity modulated radiotherapy of cervical cancer
Dragoslava Marjanović, Aleksandar Tomašević, Vesna Plešinac Karapandžić. 119

Симултани интегрисани „boost" лимфатика у лечењу малигних тумора гинеколошке регије
Александар Томашевић, Мирјана Миковић, Драгослава Марјановић, Предраг Петрашиновић, Весна Плешинац Карапанџић 121

Simultaneously integrated boost of enlarged lymph nodes in treatment of gynecologic malignancies
Aleksandar Tomašević, Mirjana Miković, Dragoslava Marjanović, Predrag Petrašinović, Vesna Plešinac Karapandžić. 123

Примарна реконструкција дојки и постоперативна зрачна терапија – дилеме
Тамара Маринковић, Александар Ранковић, Весна Плешинац Карапанџић. 124

Primary breast reconstruction and postoperative radiation therapy. Dilemmas
Tamara Marinković, Aleksandar Ranković, Vesna Plešinac Karapandžić. 125

Стеротаксичка радиохирургија метастаза на мозгу на линеарним акцелераторима
Биљана Шеха. 127

Stereotactic radiosurgery of brain metastases on linear accelerators
Biljana Seha 128

Могућности протонске терапије

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

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

Протони су високо-енергетске честице пореклом из атомског језгра, састављене од кваркова. Историја протонског зрачења почиње децембра 1904. године када је Вилијам Хенри Браг објавио своју криву која се сматра основом протонског зрачења. Брагова крива показује губитак енергије јонизујућег зрачења током проласка кроз материју. Први предлог за употребу протонског зрачења у радиотерапији дао је Роберт Вилсон 1946.године. До јануара 2005. године око 40 000 пацијената у свету лечено је протонима.

Мултицентричним студијама потврђено је дозиметријско преимућство протонске терапије (ПТ). Данас је највећи број апарата инсталиран у САД и Јапану. Још увек су неопходна значајна финансијска улагања те је неопходно проценити економску и клиничку оправданост. Очекује се да ће висока цена ове технологије опадати те да ће се омогућити примена ПТ у средње и ниже развијеним земљама код адекватно селектованих пацијената. С обзиром да је неопходан искусни експертски тим клиничара, физичара и радиотерапијских техничара потребно је да се техника уводи у развијеним едукативним радиотерапијским центрима.

Протонска дистрибуција дозе омогућава редукцију интегралне дозе највише захваљујући смањеном излазном снопу што доводи до тога да волумени у околини мете примају ниску или умерену дозу зрачења чиме је омогућена редукција касних постирадијационих ефеката код пацијената са дугим преживљавањем. Индикације за ПТ су: меланом ока, тумори базе лобање и мозга, пелвични тумори, тумори простате, јетре, плућа, тумори регије главе и врата, педијатријски тумори.

Због поштеде околног здравог ткива и смањене интегралне дозе ПТ се препоручује за лечење дечијих малигних тумора. Иако нема сумње да ПТ смањује дозу на околна здрава ткива и органе за сада нема довољно података о касним ефектима и могућој штетности протонског зрачења. Неопходна су даља истраживања у овој области.

Закључујемо да је ПТ нова важна технологија у радиотерапији. Мултицентричним студијама потврђено је дозиметријско преимућство ПТ. За сада нема довољно података о касним ефектима и могућој штетности ПТ. Због свега наведеног мора се обратити пажња на клиничку оправданост и адекватну селекцију пацијената.

Кључне речи: протонска радиотерапија, индикације, деца

Possibilities of proton therapy

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

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

Protons are high-energy particles made up of quarks, elementary particles of the atomic nucleus. The history of proton therapy began in December 1904 when William Henry Bragg described the peak absorption in the air of alpha particles. He reported the definite path of the particles, correlated with their initial energy and sharp increase of the ionization density as they approached their range-end. The first proposal for use of proton beam in radiation treatment was in 1946 by Robert Wilson. By January 2005, approximately 40 000 patients worldwide has been treated with protons.

Multicentric studies confirmed dosimetric adventages of proton therapy (PT). Most proton centers are located in USA and Japan. Proton therapy is expensive radiotherapy technique and because of that it is important to estimate economic and clinical parameters. It is expected to become cheaper and this technique will be availlable in middle and low income countries for selected group of patients. PT requires experienced team of clinicians, physicists and radiotherapy technicians and implementation in developed radiotherapy centers.

Proton dose distribution allows reduction of integral dose mostly because of reducing beam output. This allows normal tissue sparing and reduction of late effects in group of patients with good life expectancy. Indications for PT

are: ocular melanoma, skull base tumors, brain tumors, pelvic tumors, prostate, liver and pulmonary cancer, head and neck tumors, pediatric tumors.

A feature of proton dose-distribution that can be of considerable interest in pediatric malignancies is the absolute reduction of the integral dose, mainly due to the lack of exit beam which minimizes areas receiving low and moderate dose around the target. There is still not enough data about late effects of proton therapy. Further research is needed.

We conclude that PT is an important new technology in field of radiotherapy. Multicentric studies confirmed dosimetric advantages of PT. Still there is not enough information about late effects and possible harmfulness of PT. Because of all mentioned we have to pay attention to clinical justification and adequate patient selection.

Keywords: proton radiotherapy, indications, children

Референце:

1. Van de Werf E, Verstraete J, Lievens Y. The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. Radiother Oncol. 2012, 102(1):148-53.
2. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. Acta Oncol. 2005, 44(8):850-61.
3. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruysscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. Radiother Oncol. 2007, 83(2):110-22.
4. Allen A, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K et al, An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO'semerging technology committee. Radiotherapy and Oncology 2012, 103(1): 8–11.
5. Indelicato DJ, Bradley JA, Sandler ES, Aldana PR, Sapp A, Gains JE et al, Clinical outcomes following proton therapy for children with central nervous system tumors referred overseas, Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(12), e26654

Зрачење целог тела – ТБИ

Драгана Станић[1,2], 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

Зрачење целог тела се примењује као режим кондиционирања за трансплантацију матичних ћелија хематопоезе због својих цитотоксичних и имунолошких ефеката. Зрачењем целог тела прекорачује се нормална толеранција коштане сржи на зрачење, а хематопоетски систем пацијента се реконституише

процедуром трансплантације матичних ћелија. Зрачење доприноси уништавању преосталих малигних ћелија; постиже да домаћин не одбацује алогене донорске матичне ћелије; омогућава ерадикацију хематопоетских ћелија коштане сржи примаоца и релативну поштеду ћелија строме коштане сржи.

Сви наведени циљеви су постигнути зрачењем целог тела у широком распону доза од 2 до 15 Gy. Токсичност зрачења целог тела може се умањити фракционисањем зрачења, као и зрачењем ниском јачином дозе. Тренутно, ова процедура се у великој мери изводи техникама успостављеним на линеарним акцелераторима који се користе за конвенционалну радиотерапију. Заједничко овим техникама је употреба поља зрачења које су већа од максималне величине поља које је доступно на стандардној дистанци извора зрачења од пацијента, третирањем пацијената на продуженој дистанци. Пацијенти се обично третирају са два паралелна супротна поља. Користе се различити положаји пацијената, у распону од седења или усправног положаја до лежања хоризонтално у супинацији или бочном положају декубитуса.

Интерстицијални пнеумонитис је главна токсичност која ограничава дозу приликом зрачења целог тела. Да би се смањила плућна токсичност обично се користе плућни блокови чиме се повећава комплексност процедуре.

Кључне речи: радиотерапија, зрачење, цело тело.

Total body irradiation – TBI

Dragana Stanić[1,2], 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

Total body irradiation (TBI) is performed as a conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation for its cytotoxic and immunologic effects. Normal bone marrow tolerance for radiation is exceeded, and the patient's hematopoietic system is reconstituted by the stem cell transplantation procedure. Irradiation contributes to the eradication of any residual cancer cells; so that the host does not reject the allogeneic donor stem cells; also to the eradication of the hematopoietic bone marrow cells of the recipient with the relative sparing of the stromal bone marrow cells.

All of these goals are accomplished with the use of TBI in the broad range of doses from 2 to 15 Gy. Toxicities of TBI can be improved by fractionating

the radiation, as well as delivering radiation at low dose rate. Currently, this procedure is largely performed with techniques established on linear accelerators that are used for conventional radiotherapy. Common to these techniques is the use of radiation fields that are larger than the maximum field size available at standard source-to-surface distance by treating patients at extended distances. For these irradiation techniques, patients are typically treated with two parallel-opposed fields. Various patient positions, ranging from sitting or standing upright to lying horizontally in supine or lateral decubitus positions have been used in these techniques.

Interstitial pneumonitis is the major dose-limiting toxicity for TBI. The use of lung blocks increases the complexity of the procedure.

Key words: radiotherapy, irradiation, total body

Референце:

1. Roberts KB, Chen Z, Seropian S. Total-body and hemibody irradiation. Halperin EC, Brady LW, Wazer DE, Perez CA. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology (Sixth edition.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 2016: 339-351.
2. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a metaanalysis. Leuk Lymphoma 2010;51:50–60.
3. Rosenthal J, Wong J, Stein A, Qian D, Hitt D, Naeem H, et al. Phase 1/2 trial of total marrow and lymph node irradiation to augment reduced-intensity transplantation for advanced hematologic malignancies. Blood 2011;117:309–315.
4. Wong J, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Forman S, Somlo G. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73: 273–279.
5. Deeg HJ. Acute and delayed toxicities of total body irradiation. Seattle Marrow Transplant Team. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:1933–1939.

Екстракранијална стереотаксична радиотерапија – принципи и клиничка примена

Татјана Арсенијевић[1,2], Марина Никитовић[1,2]

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

Увод: Развој и усавршавање технике у радијационој онкологији довели су до нових терапијских модалитета којима је зрачну терапију могуће врло

прецизно спровести. На тај начин веома мали волумен здравог околног ткива бива укључен у зрачно поље што води у могућност повећања радиотерапијске дозе на сам тумор, а смањење токсичности третмана. Једна од таквих метода је и стереотаксична радиотерапија којом се испоручује висока доза зрачења на прецизно дефинисано место тумора у телу. Овом техником је могуће третирати интракранијалне туморе (стереотаксична радиотерапија - *stereotactic radiotherapy* – SRT; стереотаксична радиохирургија - *stereotactic radiosurgery* - SRS), као и екстракранијалне туморе (стереотаксична радиотерапија тела - *stereotactic body radiotherapy* - SBRT).

Стереотаксична екстракранијална радиотерапија (СБРТ): На основу знања из радиохирургије (Лекселов гама нож), почетком 90-их година установљена је метода и за третирање екстракранијалних тумора.

Екстракранијална стереотаксична радиотерапија (СБРТ) припада групи такозване сликом вођене радиотерапије (Image Guided Radiotherapy - IGRT) и базира се на изванредном имиџингу, прецизности у одређивању мете и испоруци саме дозе зрачења. Кључни кораци у процедури стереотаксичне радиотерапије су, с тога, имобилизација пацијента, одређивање циљних волумена, планирање и само озрачивање.

У циљу одређивања мете, потребно је начинити КТ симулацију, конвенционалним или 4Д-КТ-ом. Волумен самог тумора (Gross tumor volume – GTV) се оцртава на сваком КТ пресеку у корегистрацији са најреферентнијим дијагностичким имиџингом (дијагностички КТ, МР, ПЕТ-КТ). На оцртани волумен тумора додаје се маргина за респираторну покретљивост тумора тзв. Irradiated tumor volume (ITV), а на ITV се још додаје и маргина којом се покрива грешка приликом намештања пацијента (Planning target volume - PTV). У стереотакси, употребом 4Д-КТ и калкулисањем респираторне покретљивости, ове маргине су испод једног центиметра (обично 2-3 милиметра, у поређењу са маргинама код конвенционалног или 3Д конформалног озрачивања где те маргине износе 1-1,5 центиметар) чиме се значајно смањује волумен здравог ткива у зрачном пољу.

У стереотаксичном зрачењу користе се мултипли зрачни снопови (некада и до 250) којима се висока доза зрачења испоручује у сам тумор. Тако велики број снопова води у бољу конформалност зрачног поља и оштар пад градијента дозе изван тумора. Модерне волуметрисјке арк технике (ВМАТ, томотерапија), као и роботика (Сајбер нож) специјално су развијене за такве изазовне задатке.

Индикације и клиничка примена: Адекватна селекција пацијената за СБРТ је од суштинског значаја. Индикације за СБРТ су практично исте као и за

хирургију, али нема тако изразитих ограничења у смислу општег стања болесника, старости и коморбидитета. Критеријуми за СБРТ су обично величина тумора испод 4 цм и ограничени број метастаза (1-5) код добро контролисаног примарног тумора. Тренутно, СБРТ је стандард у лечењу раног иноперабилног неситноћелијског карцинома плућа, али је, такође, и терапијска опција за карционом јетре, простате, у реирадијацији тумора главе и врата и карлице, као и у солитарној или олигометастатској болести (у плућима, јетри, мозгу, кичменом стубу, надбубрежној жлезди, лимфном чвору).

Закључак: Због недостатка рандомизованих студија, за сада нема консензуса ни протокола за СБРТ изузев за карцином плућа. С тога постављање индикације за СБРТ треба да буде одлука високо специјализованог и мултидисциплинарног тима.

Кључне речи: стереотаксична екстракранијална радиотерапија, СБРТ

Stereotactic body radiotherapy – principles and practice

Tatjana Arsenijević[1,2], Marina Nikitović[1,2]

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

Introduction: The advances in technology in radiation oncology enabled new therapeutic modalities of delivering radiation with very high accuracy, reduced margins and high conformation, allowing the reduction of healthy tissue irradiated and minimizing the risk of toxicity while much higher radiotherapy dose is used for greater clinical effect.

Stereotactic radiation therapy is one of such methods of administering high-dose radiation to precisely demarcated tumor sites in the body. With this technique, it is possible to treat intracranial tumors (*stereotactic radiotherapy*-SRT, *stereotactic radiosurgery*-SRS), as well as, extracranial tumors (*stereotactic body radiotherapy*-SBRT).

Stereotactc body radiotherapy (SBRT): Based on the knowledge in radiosurgery, (Leksell's gamma knife), in the 1990s a method of targeting extracranial tumors was developed.

This method belongs to a category of radiation treatments known as Image Guided Radiotherapy (IGRT) and relies on superb imaging, accuracy and

precision delivery techniques. The key components of a SBRT procedure are target delineation, treatment planning and treatment delivery.

Prior to target delineation CT simulation is obtained either with conventional or 4D CT. Gross tumor volume is contoured in every CT slice in coregistration with state-of-the-art diagnostic imaging (diagnostic CT, MRI, PET-CT). Accounting inter-patient variation of respiratory motion, irradiated tumor volume (ITV) is defined, and for set-up uncertanties a planning target volume (PTV) margin is added. In SBRT contouring, using 4D multislice CT, and taking into account respiratory motion, these margins are subcentimetric (usually 2-3 mm compared to 1-1,5 cm margins in conventional 3D or IMRT irradiation), thus reducing the volume of healthy tissue irradiated.

In SBRT treatment planning multiple radiation beams are used (sometimes up to 250), to deliver a high dose concentrated in the tumor. Such large number of beams yields better target dose conformity and sharp dose fall-of away from the target. Modern volumetric arc techniques (VMAT, Tomotherapy) as well as robotic (Cyberknife) are developed for such challenging task.

Indications and clinical aplication: Selection criteria for SBRT in treating cancer patients is crucial. Roughly, it can be said that the indications for SBRT are the same as for surgery but regardless performance status (PS), age and comorbidity. Mostly, the eligibility criteria are: limited tumor diameter (less than 4 cm) and a limited number of metastases (1-5) in controlled primary tumor. Currently SBRT is a standard of care for inoperable early-stage NCSLC. But it is also a treatment option in liver cancer, prostate cancer, in head and neck and pelvis reirradiation, as well as, in solitary or oligometastatic disease (in lungs, liver, brain, spine, suprarenal gland, isolated lymph nodes etc).

Conclusion: Due to the lack of randomized trials, at the moment there is no consensus or protocol regarding SBRT, except for lung cancer. Thus the indication for SBRT should be a decision of a highly experienced multidisciplinary team.

Key words: stereotactic body radiotherapy, SBRT

Literature:

1. Kavanagh BD, Kelly K, Kane M. The Promise of Stereotactic Body Radiation Therapy in a New Era of Oncology. In: Meyer JL (ed): IMRT, IGRT, SBRT – Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 2007, vol. 40, pp 340–351
2. Timmerman R, Bastasch M, Saha D, et al. Optimizing Dose and Fractionation for Stereotactic Body Radiation Therapy Normal Tissue and Tumor Control Effects with

Large Dose per Fraction In: Meyer JL (ed): IMRT, IGRT, SBRT – Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 2007, vol. 40, pp 340–351
3. Nagata Y. Introduction and history of stereotactic body radiation therapy (SBRT). In: Nagata Y (eds) Stereotactic body radiation therapy, 2015, Springer, Tokyo
4. Pandey R, Gurumuthy, Galinski J et al. Stereotacitc body radiation therapy. A reviwe of applications and outcomes. J Nucl Med Radiat Ther 2015; 6: 4
5. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR et al Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. The Oncologist 2012; 17: 1100-1107

Компаративна анализа између IMRT и VMAT плана у ОРЛ регији
IMRT vs VMAT: comparative analysis of the H&N radiotherapy treatment plan

Игор Ђан[1], Борислава Петровић[1], Лаза Рутоњски[1]

[1] Институт за Онкологију Војводине, Клиника за радиотерапију, Сремска Каменица, Србија

Радиотерапија је један од најзаступљенијих модалитета лечења код тумора главе и врата. У регији главе и врата постоје многе важне анатомске структуре које приликом радиотерапијског третмана треба сачувати. Основни постулат радиотерапије је да се испоручи потребна доза на тумор а да се при том ризични органи сачувају од превелике дозе зрачења. У последњих 10 година златни стандард у радиотерапији главе и врата су напредне технике као што су интензитет модулисана радиотерапија (IMRT) и волуметријска арк терапија (VMAT). Обе технике могу да користе симултани интегрисани буст. Коришћењем ових техника направљен је озбиљан искорак у поштеди ризичних органа.Циљ овог истраживања је да се упореде радиотерапијски планови и дозе које примају ризични органи приликом коришћења VMAT насупрот IMRT технике. У студију је укључено 25 пацијента који су примили радиотерапију у VMAT техници уз коришћење симултаног интегрисаног буста (SIB). Истих 25 пацијената је репланирано у IMRT техници.У студију су укључени пацијенти са планоцелуларним карциномом орофаринкса, хипофаринкса, ларинкса и усне дупље. Компарирале су се средње примљене дозе на следеће оране од ризика: ларинкс, мандибула, усна дупља, лева и десна паротидна жлезда као и кичмена мождина.Статистика је рађена у СПСС пакету.У анализама је коришћен Студентов т-тест.

	орган	минимум	максимум	средња в.	СЕ	СД	Варијанса
VMAT-SIB	ларинкс	27,3	49,5	35,8	2,3	7,6	59,1
	мандибула	29,6	69,0	57,4	3,3	10,9	120,8
	усна дупља	8,3	58,5	36,6	5,1	16,2	264,5
	десна п.ж.	0,5	38,7	16,2	2,5	10,6	113,7
	лева п.ж.	0,5	38,5	13,6	2,5	10,2	105,7
	кичмена м.	8,6	51,2	33,5	2,1	9,9	98,7
IMRT	ларинкс	25,4	52,7	35,7	3,0	9,4	90,0
	мандибула	48,7	69,4	60,8	1,7	5,6	32,1
	усна дупља	1,3	55,9	34,5	5,5	17,5	309,1
	десна п.ж.	0,8	40,8	14,8	2,5	10,7	114,6
	лева п.ж.	0,7	44,3	14,2	2,8	11,4	131,4
	кичмена м.	3,4	58,5	33,8	2,4	11,3	128,9

Резултати дескриптивне статистике су приказани у табели 1. Вредности примљених дозе на ризичне органе, изражени су у грејима (Gy). Статистички значајна разлика је добијена само за примљену дозу на усну дупљу као ризични орган (p=0,016) фаворизујући IMRT технику, за преостале испитиване ризичне органе није добијена статистички значајна разлика.За VMAT-SIB технику мање дозе у односу на IMRT технику регистроване су за мандибулу, леву паротидну жлезду и кичмену мождину.Приликом коришћења IMRT технике ниже дозе су добијене за ларинкс и десну паротидну жлезду.Можемо да закључимо да су обе технике показале изузетну штедњу ризичних органа у поређењу са литературним вредностима 3D конформалне радиотерапије. VMAT-SIB техника је показала предност у брзини испоруке третмана што је значајна предност узевши у обзир да се осим код усне дупље није добила статистички значајна разлика у примљеним дозама на ризичне органе компарирајући коришћене технике. Поред наведеног за одговор на питање која је од ове две напредне технике учинковитија, потребно је истраживање урадити на много већем броју пацијената.

Кључне речи: напредне технике, радиотерапија главе и врата, IMRT, VMAT

Улога интерстицијалне брахитерапије у ери модерне радиотерапије

Оливера Иванов[1,2], Јелена Личина[1,2], Милана Митрић Ашковић[1], Борислава Петровић[1,3], Марија Баста[1]

[1] Институт за онкологију Војводине, Oncology Institute of Vojvodina;
[2] Медицински факултет Нови Сад, Faculty of Medicine Novi Sad;
[3] Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, Faculty of Sciences, University of Novi Sad

Интерстицијална брахитерапија је врста радиотерапије где се специјално конструисани апликатори, игле и катетери пласирају директно у малигни тумор.То је инвазивна метода која захтева специјално обучен медицински кадар који влада принципима Манчестерског и Париског система, правилима ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 58 и посебну опрему. Карактерише је висок дозни градијент, што омогућава бољу поштеду околних органа а њена основна предност је деловање директно у самом тумору. Такође, поједине студије наводе другачији радиобиолошки ефекат гама зрака у брахитерапији (потенцијално ефектнији) у односу на икс зраке који се користе у телетерапији, због веће интегралне дозе. Међутим, поставља се питање да ли у данашње време када се софистицираном телетерапијском опремом може на безбедан начин третирати готово сваки тумор веома високом дозом, има оправдање примена комплексне инвазивне методе као што је интерстицијална брахитерапија.

Брахитерапија је незаобилазни и саставни део радиотерапије карцинома грлића материце. Велика стопа рест/рецидива имплицирала је на недовољну обухваћеност латералних аспеката тумора који нису могли бити обухваћени дозом из цервикалне сонде, те је започела примена интерстицијалних игала у ту сврху. Данас се сматра да се интерстицијална брахитерапија мора примењивати уколико је удаљеност тумора од цервикалне сонде већа од 2 цм да би се у потпуности обухватио терапијском дозом. Модерна брахитерапија цервикалног карцинома се спроводи као адаптирана, сликом вођена и оптимално, планирана на основу скенова магнетне резонанце. Такође, у лечењу карцинома тела материце, вагине и вулве- интерстицијална брахитерапија заузима значајно место.Интерстицијална брахитерапија је опција у лечењу карцинома простате ниског и средњег ризика, са одличним резултатима, што је потврђено бројним студијама. У лечењу карцинома дојке овај вид радиотерапије је погодан за акцелерисану парцијалну ирадијацију дојке и њена је нарочита предност

у спровођењу буста код великих дојки чиме се смањује дужина трајања третмана уз смањену стопу компликација и одличан козметски ефекат. Не препоручује се код малих волумена тумора и дукталног карцинома *in situ*. Интерстицијална брахитерапија има посебну улогу у третману тумора регије главе и врата, због близине бројних органа од ризика те могућношћу избегавања озрачивања истих већим дозама. Такође, операције у овој регији доводе до значајне наруженост пацијента што се може избећи на овај начин.Иако се брахитерапија тумора аналног канала спроводи у свега неколико европских центара, ESMO(European Society for Medical Oncology)-ESSO (European Society of Surgical Oncology)-ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) водич је 2014. године уврстио овај вид радиотерапије у препоруке, захваљујући резултатима CORS-03 студије која је показала да је брахитерапијски буст повезан са дужим преживљавањем и мањом стопом рецидива. Неопходне су проспективне студије како би се боље дефинисала субпопулација пацијената који имају највећи бенефит од оваквог буста.

Предности интерстицијалне брахитерапије су бројне: Краће трајање третмана, боља обухваћеност мете, ескалација туморске дозе, боља поштеда органа од ризика. Мане су свакако инвазивност методе, потреба за обученим кадром и специјалном опремом. Ипак, треба напоменути да сваки комплексан телетерапијски третман такође захтева много времена, дневни мониторинг пацијента и процедура сликом вођене радиотерапије, као и ангажовање кадра уз обуку пацијента. Неопходна је правилна селекција пацијената за сваку методу радиотерапије па тако и селекција пацијената који ће управо од интерстицијалне брахитерапије имати највећи бенефит.

Кључне речи: интерстицијална брахитерапија, радиотерапија, тумор

Role of interstitial brachytherapy in the era of modern radiotherapy

Olivera Ivanov[1,2], Jelena Ličina[1,2], Milana Mitrić Ašković[1], Borislava Petrović[1,3], Marija Basta[1]

[1] Oncology Institute of Vojvodina; [2] Faculty of Medicine Novi Sad; [3] Faculty of Sciences, University of Novi Sad

Interstitial brachytherapy is a type of radiotherapy where specially constructed aplicators, needles and catheters are put directly into malignant tu-

mor. It is invasive method that requires equipment, specially educated medical stuff who knows the rules of Manchester and Paris system and ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements).High dose gradient is its feature which obtains better organs at risk sparing with main advantage- its effect directly in tumor. Some studies state different radiobiological effect of gama rays (potentially more effective) compared to X-rays used in external beam radiotherapy due to the higher integral dose. But there is a question wheather this complex invasive method is cost-benefit nowdays whan any tumor can be treated on linear accelerator.

Brachytherapy is an inevitable part of the cervical cancer radiotherapy. High incidence of rest/reccurence implicates poor coverage of lateral tumor aspects from the cervical probe dose, so aplication of interstitial needles is necessary for that purpose. If tumor is more than 2 cm away from the cervical probe, interstitial needles should be used to cover all tumor mass. Modern cervical cancer brachytherapy is adapted, image guided and optimally, planned on magnetic resonance scans. Interstitial brachytherapy has important role in the treatment of uterine, vaginal and vulvar cancer. Interstitial brachytherapy is an option in the treatment of low and intermediate risk prostate cancer, with excellant outcome confirmed in many studies. In the breast cancer, this method is convinient for accelerated partial breast irradiation and especially in boost dose when large breast are treated, which shorten treatment time with decreased complication rate and excellant cosmetic result. It is not recommended in small tumor treatment and ductal in situ carcinoma. Interstitial brachytherapy has a special role in head and neck radiotherapy , it enables good organs at risk sparing. Defects caused by surgery in this region can be avoided. Although brachytherapy of anal cancer is performed in very few European centers, ESMO(European Society for Medical Oncology)-ESSO (European Society of Surgical Oncology)-ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) Guidline in 2014. has included this type of radiotherapy, after results of CORS-03 study which showed that brachytherapy boost has better survival and decreased complication rate. Prospective trials are necessery to define patient's subpopulation that could benefit the most from this kind of boost.

Adventages of interstitial brachytherapy are numerous: shorter treatment duration, better target coverage, tumor dose escalation, better organ sparing. Disadventages are invasiveness, need for stuff education, and special equipment. Although, each external beam radiotherapy treatment is also time consuming, requires daily patient and procedure monitoring of image

guided radiotherapy,stuff efforts and patient education. Patient selection is essential to define who will benefit from interstitial brachytherapy.

Key words: interstitial brachytherapy, radiotherapy, tumor

Референце:

1. Hannoun-Levi, Jean-Michel et al. High-Dose Split-Course Radiation Therapy for Anal Cancer: Outcome Analysis Regarding the Boost Strategy (CORS-03 Study). International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, Volume 80, Issue 3, 712 – 720.
2. Jürgenliemk-Schulz, Ina M. et al. MRI-guided treatment-planning optimisation in intracavitary or combined intracavitary/interstitial PDR brachytherapy using tandem ovoid applicators in locally advanced cervical cancer.Radiotherapy and Oncology2009; Volume 93, Issue 2, 322 – 330.
3. Mazeron, Renaud et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy Radiotherapy and Oncology 2015; Volume 114, Issue 2, 257 – 263.
4. Quéro, Laurent et al. 10-Year follow-up of 621 patients treated using high-dose rate brachytherapy as ambulatory boost technique in conservative breast cancer treatment. Radiotherapy and Oncology2017; Volume 122, Issue 1, 11 – 16.
5. Robert T. Dess, Payal D. Soni, William C. Jackson, Alejandro Berlin, Brett W. Cox, Shruti Jolly, et al.The current state of randomized clinical trial evidence for prostate brachytherapy,Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2019; 37(9): 599-610.

Увођење модерних радиотерапијских техника конформалне радиотерапије и RapidArc у ЗЦ Кладово Introduction of Modern Radiotion tehnics of Conformal RT and RapidArc In Health Center Kladovo

Оливера Увалић

Одељење радиотерапије, ЗЦ Кладово

Увод: Године 1974. основан је Завод за онкологију и радиологију Кладово, као регионални онколошко-радиолошки центар. На самом почетку рада Завод је лечио пацијенте са карциномима гинеколошке локализације. Завод је био опремљен:

Кобалт бомбом Barazzetti, Terix, рендген апарат за површинску и контактну радиотерапију, Cathetron, HDR уређај за брахитерапију.

Године 2004. добили смо од Министарства здравља Републике Србије Varian Clinac 600 C, линеарни акцелератор, без MLC, без подршке система за планирање и Имиџинг система.

На овој опреми смо примењивали класичну 2Д радиотерапију све до модернизације 2018. године: у склопу Другог Пројекта развоја здравства у Републици Србији, наш центар је добио један GE CT / Simulator, један Varian Clinac iX са подршком за примену најсавременијих видова радиотерапије.

Резултати и закључак: Од јуна 2018.г. започели смо примену 3Д конформалне радиотерапије. До данас смо овом методом озрачили око 450 пацијената.

Планирамо да до краја 2019. г. уведемо Интензитетом модулисану радиотерапију као и Rapid Arc терапију.

У том смислу, били смо на едукацији у КЦ Љубљана а такође и у Varianovom центру за обуку у Швајцарској.

Ускоро ће нам бити у функцији дозиметријска опрема која је неопходна за проверу RapidArc планова, како бисмо били сасвим сигурни да ће наши радиотерапијски планови пружати пацијентима најбоље изгледе за излечење.

Срећни смо што нашим пацијентима можемо пружити исте савремене услове лечења као било где другде у Србији и свету.

Контрола квалитета ИМРТ и ВМАТ планова

Тања Раонић-Стевановић, Борко Ниџовић,Ања Лазовић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Увођењем нових техника у планирању радиотерапије повећала се потреба за ефикасним и поузданим методама за контролу квалитета, односно верификацију ИМРТ и ВМАТ РТ плана. Главни циљ је проценити прецизност у испоруци дозе машине у складу са толерацијама, обезбеђујући притом задовољавајући ниво квалитета приликом третмана пацијента. Приликом ових верификација стичемо увид у стање саме машине, уверавајући се у механичку и дозиметријску исправност. Контрола квалитета ИМРТ и ВМАТ планова на Институту за онкологију и радиологију Србије подразумева мерење апсолутне дозе у фантому, портал дозиметрију и независни детекторски систем „Compass/Dolphin".

Апсолутна дозиметрија подразумева мерење дозе у више унапред одређених тачака у фантому и упоређивање са дозом добијеном калкулационим алгоритмом у систему за планирање. Портал дозиметрија пред-

ставља метод верификације високе прецизности и резолуције и опсежно се користи као једна од метода за процену измерених флуенција. Детектор се поставља у планирану позицију и након експозиције добијена интегрисана слика се аутоматски обрађује, како би се одредила флуенција фотона и упоредила са одговарајућом предвиђеном флуенцијом. За квантификацију резултата користи се гама индекс. Разлика између предвиђене и измерене флуенције утврђује се анализом два гама индекс критеријума (разлика у дози [%] и разлика у просторној померености [mm], 3%-3mm). „Compass/Dolphin" систем унапређује контролу квалитета јер поред мерења флуенције, поседује независни алгоритам за калкулацију дозе. Стога, овакав систем допуњава методу гама индекса омогућавајући компарацију дозно-запреминских хистограма (ДВХ) из система за планирање са независно калкулисаним ДВХ из „Compass"-а. Верификација базирана на дозно-запреминским хистограмима омогућава избор најбољег плана који задовољава клиничке критеријуме.

Верификација појединачних планова игра веома важну улогу у клиничкој пракси при процени квалитета предвиђене терапије и пружа комплетну представу о тачности и прецизности испоручене дозе.

Кључне речи: верификација, IMPT, BMAT, портал дозиметрија, „Compass/Dolphin".

QA for IMRT and VMAT plan

Tanja Raonić-Stevanović, Borko Nidžović, Anja Lazović

Institute of oncology and radiology of Serbia

The introduction of new technologies in treatment planning and treatment delivery has increased the demand for effective and reliable techniques for patient-specific quality assurance that is treatment plan verification. The main objective is to evaluate the accuracy in machine delivery in accordance with the tolerance limits, ensuring that the satisfactory level of quality treatment is delivered to patients. By doing this we also get an insight into the machine itself, making sure it is functioning correctly mechanically and dosimetrically. Patient QA pre-treatment verification on the Institute for Oncology and Radiology of Serbia is performed using few points' absolute dose measurements, portal dosimetry and Compass/Dolphin system.

Absolute dosimetry provides absolute dose, measured at pre-determined points of interest in a phantom, and TPS calculated dose comparison. Portal dosimetry represents a high accuracy and high resolution verification method and is being used extensively as one of the methods for evaluation of measured fluencies. The detector is being moved into plan position and after the exposure the image acquired in integrated mode is being automatically processed to determine the photon fluence, which is then compared with the corresponding predicted fluence. Gamma (γ) evaluation method is used for quantification of the results. Agreement of algorithm predicted and EPID measured photon fluence - dose distribution is carried out for two different gamma criteria (% dose difference and distance to agreement [DTA]) of 3%-3 mm. Further improvement of patient specific QA is ensured by the Compass/Dolphin system and its possession of independent dose calculation algorithm. Hence this type of system complements the gama evaluation method by enabling TPS dose – volume histograms (DVHs) and Compass independently calculated DVHs comparison. Dose volume histogram based verification procedure allows for a treatment plan to be accepted or rejected based on clinically significant dose differences.

Treatment plan verification plays an essential role in clinical practice in assessing the quality of radiotherapy plans given to patients and grants a complete representation of the effect of treatment planning and LINAC disparities on the actual delivered dose.

Keywords: verification, IMRT, VMAT, Portal Dosimetry, „Compass/Dolphin".

Референце:

1. Karunya Nagar, Karunya Institute of Technology & Sciences. IMRT patient specific quality assurance using portal dosimetry, Imatrixx 2-D array system and Compass 3-D verification system – an optimization and dosimetric study; India 2013.
2. Stasi M, Bresciani S, Miranti A, Maggio A, Sapino V, Gabriele P. Pretreatment patient specific IMRT quality assurance: A correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram; Med Phys. 2012;39:7626–7634.
3. Zhen H, Nelms BE, Tome WA. Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metrics in pretreatment dose QA; Med Phys. 2011;38:5477–5489.
4. Jin X, Yan H, Han C, Zhou Y, Yi J, Xie C. Correlation between gamma index passing rate and clinical dosimetric difference for pretreatment 2D and 3D volumetric modulated arc therapy dosimetric verification; Br J Radiol. 1047;2015:20140577.
5. Gobart J, Korevaar EW, Visser R, Wauben DJ, Van't Veld AA. Reconstruction of high-resolution 3D dose from matrix measurements: error detection capability of the COMPASS correction kernel method; Phys Med Biol 2011;56(15):5029–43.

Поштеда коштане сржи код постоперативне интензитет-модулисане радиотерапије цервикалног карцинома

Драгослава Марјановић[1], Александар Томашевић[1,2], Весна Плешинац Карапанџић[1,2]

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

Постоперативна радиотерапија смањује појаву рецидива код пацијенткиња са карциномом грлића материце код којих постоје патохистолошки фактори ризика за настанак релапса болести, али токсичност спроведеног лечења може утицати на квалитет живота. Најчешћа је појава гастроинтестиналне, генитоуринарне и хематолошке токсичности. Технолошки напредак довео је до увођења модерних техника као што је интензитет-модулисана радиотерапија (ИМРТ). ИМРТ је високо конформална техника развијена са циљем да се радијациона доза испоручи на неправилне и нехомогене структуре уз максималну поштеду околних здравих органа. Резултати бројних студија показали су предности ИМРТ -а у поређењу са конвенционалним радиотерапијским техникама, укључујући бољу изодозну дистрибуцију, поштеду органа од ризика, што резултира мањом акутном и хроничном токсичношћу.

Више од 50% активне коштане сржи налази се у карличним костима и лумбалној кичми, што је од изузетног значаја јер се ове регије налазе у зрачном пољу код радиотерапије карцинома грлића материце. Коштана срж је ткиво са високом митотском активношћу, и тиме изузетно радиосензитивно, те примена радиотерапије доводи до акутних и хроничних патолошких промена са смањењем хематопоезе. Показано је да је токсичност већа код комбинованог хеморадиотерапијског лечења. Клинички ефекти озрачивања коштане сржи и његова способност регенерације повезани су са волуменом озрачене коштане сржи. Већина студија потврдила је да је мијелосупресија код пацијенткиња са спроведеном конкомитантном хеморадиотерапијом повезана са волуменом коштане сржи која је озрачена дозом од 10 или 20 Gy.

У истраживању рађеном на Институту за онкологију и радиологију Србије у периоду од 2015-2019. године на 45 пацијенткиња код којих је спроведена ИМРТ у постоперативном лечењу карцинома грлића материце у поређењу са контролном групом пацијенткиња код којих је спроведена

стандардна 3Д конформална радиотерапија , показан је бенефит примене ИМРТ технике у поштеди коштане сржи. Пацијенткиње у ИМРТ групи имале су ниже вредности свих дозно волумних параметара везано за коштану срж, представљено средњом дозом коју прима коштана срж и волуменом коштане сржи која прима одређени ниво дозе од 10-45 Gy (Dmean, V10-V45). Такође пацијенткиње код којих је спроведена ИМРТ техника имале су мању акутну хематолошку токсичност (ИМРТ вс 3ДЦРТ анемија 17,8% vs 36%, неутропенија 17,7% vs 28%). Пацијенткиње лечене конкомитантном хеморадиотерапијом у поређењу са пацијенткињама код којих је спроведена само радиотерапија имале су статистички значајно вишу укупну акутну токсичност (78,3% vs 41%) и хематолошку токсичност (65,2% vs 18,2%), без обзира на примењену технику зрачења.

Примена модерних радиотерапијских техника као што је ИМРТ повезана је са значајном редукцијом хематолошке токсичности. Даља инкорпорација функционалних имиџинг техника у планирање радиотерапије, као што су позитронска емисиона томографија (ПЕТ) и магнетна резонанца (МРИ) , којима се дефинише активна коштана срж, могли би довести до прецизнијег планирања ИМРТ, бољих дозно волумних параметара озрачености коштане сржи и даљег смањења хематолошке токсичности.

Кључне речи: цервикални карцином, интензитет модулисана радиотерапија, хематолошка токсичност

Bone marrow sparing in postoperative intensity modulated radiotherapy of cervical cancer

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

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

Postoperative radiotherapy reduces the risk of disease recurrence in a patient with cervical cancer with pathohistological risk factors, but the treatment- related toxicity may affect the patients quality of life. The most common are gastrointestinal, genitourinary and hematologic toxicity. Technological advances have led to the development of radiotherapy and the introduction of modern techniques such as intensity-modulated radiotherapy (IMRT). IMRT is a highly conformal radiotherapy technique, developed with the aim of

delivering radiation dose to irregular and inhomogeneous structures with maximum sparing of surrounding healthy organs. Numerous studies have shown the benefits of IMRT techniques, including better isodose distribution, sparing organs at risk, resulting in less acute and chronic toxicity compared to conventional radiotherapy techniques.

More than 50% of active bone marrow is found in the pelvic bones and lumbar spine, which is of great importance as these regions are located in the radiation field in cervical cancer radiotherapy. The bone marrow is a tissue with high mitotic activity, and is therefore extremely radiosensitive. The use of radiotherapy leads to acute and chronic pathological changes in the bone marrow with reduced hematopoiesis. Chemoradiotherapy treatment is related with greater toxicity. The clinical effects of bone marrow irradiation and its ability to regenerate are related to the volume of irradiated bone marrow. Most studies have confirmed that myelosuppression in patients with concomitant chemoradiotherapy has been associated with bone marrow volume irradiated with dose of 10 or 20 Gy.

In a study done at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia in the period 2015-2019. the benefit of using the IMRT technique in bone marrow sparing was demonstrated in 45 patients who underwent IMRT in the postoperative treatment of cervical cancer compared to control group of patients treated with standard 3D conformal radiotherapy. Patients in the IMRT group had lower values of all dose-volume parameters for bone marrow, represented by the median dose received by the bone marrow and the bone marrow volume receiving a dose level of 10-45 Gy (Dmean, V10-V45). Also, patients treated with IMRT technique had lower acute hematologic toxicity (IMRT vs 3DCRT anemia 17,8% vs 36%, neutropenia 17,7% vs 28%). Patients receiving concomitant chemoradiotherapy had statistically significantly higher overall acute (78,3% vs 41%) and hematologic toxicity (65,2% vs 18,2%), irrespective of the radiation technique used, compared to patients treated with radiotherapy alone.

The use of modern radiotherapy techniques such as IMRT has been associated with a significant reduction in hematologic toxicity. Further, incorporation of functional imaging techniques in radiotherapy planning, such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI), which define active bone marrow, may result in more accurate IMRT planning, better dose volume parameters of bone marrow irradiation, and further reduction of hematologic toxicity.

Keywords: cervical cancer, intensity-modulated radiotherapy, hematologic toxicity

References:

1. Mell LK, Sirák I, Wei L, Tarnawski R, Mahantshetty U, Yashar CM, Mchale MT, Xu R, Honerkampsmith G, Carmona R. Bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage IB-IVA cervical cancer: an international multicenter phase II clinical trial (INTERTECC-2). Int J Radiat Oncol. 2017;97(3):536.
2. Jodda A, Urbański B, Piotrowski T, Malicki J. Relations between doses cumulated in bone marrow and dose delivery techniques during radiation therapy of cervical and endometrial cancer. Phys Medica. 2017;36:54–9.
3. He Z, Kaveh Z, Florin V, Ruben C, Dadachanji KK, Ryan B, Bulent A, Yasmin H, Yashar CM, Mell LK. Longitudinal study of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. J Med Imaging Radiat Oncol. 2015;59(3):386–93.
4. Hui B, Zhang Y, Shi F, Wang J, Wang T, Wang J, Yuan W, Li Y, Liu Z. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9):1648–52.
5. Mell LK, Tiryaki H, Ahn KH, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(5):1504–10.
6. Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, Haslam JJ, Mehta N, Yamada SD, Hurteau JA, Collins YC, Lengyel E, Mundt AJ. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(5):1356–65.
7. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, Hildebrandt E, Nuanjing J, D'Souza D, Souhami L, Small W, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(1):83–90.

Симултани интегрисани „boost" лимфатика у лечењу малигних тумора гинеколошке регије

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

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

Према најновијим подацима Регистра за рак за централну Србију, годишње се региструје преко 2000 новооболелих и око 800 умрлих на годишњем нивоу од малигних тумора гинеколошке локализације. Највишу инциденцу од 29.1 показује карцином грлића материце, а највиши морталитет карцином грлића материце и јајника (11.8 и 11.6 респективно), на 100.00 становника, на годишњем нивоу (1).

Учесталост и локализација метастатски измењених лимфатика код гинеколошких малигнитета, одређена је исходиштем примарног тумора, стадијумом болести и хистолошким карактеристикама тумора. Код карцинома грлића материце, ендометријума и вулве, гинеколошких малигнитета код којих терапијски протокол уобичајено подразумева примену зрачне терапије, захваћене су најчешће пелвична, парааортална, односно ингвинална група лимфатика. Показано је да прогресија болести у лимфатике код цервикалног карцинома смањује 5-годишње преживљавање за око 30%, и представља независан ризико фактор за укупно преживљавање и време до релапса болести (2).

Примарни третман лимфогеним путем дисеминованог гинеколошког малигнитета, најчешће је представљен комбинацијом зрачне терапије и одговарајућег хемиотерапијског лека, у конкомитантном или секвенцијалном приступу. Транскутана (ТРТ) радиотерапија подразумева примену дозе зрачења од 45Gy, фракционисаних у 1.8-2Gy дневно на регију примарног тумора, али и истовремено озрачивање лимфатичког дренажног пута, у зависности од регије у којој се налазе патолошки измењени лимфатици. Према НЦЦН препорукама, на патолошки измењене лимфатике се препоручује ТРТ "boost" ранга дозе од 10-15Gy. Примењен секвенцијално у односу на примарно ординирану ТРТ дозу, доводи до нежељеног продужења укупног времена трајања третмана. У неколико до сада спроведених студија, показано је да продужење укупног трајања третмана значајно смањује локалну пелвичну контролу болести (3, 4). Такође, обзиром на примену додатне "boost" дозе, могу се појавити потенцијални дозиметријски проблеми у смислу прекорачења толерантних доза за околна здрава ткива (органе од ризика – ОАР) (5).

Са друге стране, примена ИМРТ технике симултаног интегрисаног "boost-а" (СИБ) омогућује дефинисање различитих циљних волумена (један у оквиру другог) и њихово третирање различитим радијационим дозама у оквиру истог зрачног третмана, уместо коришћења секвенцијалних ТРТ третмана. На овај начин се целокупна доза зрачења (иницијална и "boost") на свим дефинисаним циљним волуменима спроводи симултано, редукујући укупно трајање третмана у поређењу са секвенцијалном применом "boost-а". Поред могућности ескалације дозе и повећања конформалности на циљним волуменима, досадашња истраживања указују да СИБ ИМРТ техника доводи и до значајне редукције доза регистрованих на ОАР, смањујући на тај начин ризик од развоја постирадијационе токсичности (6).

Кључне речи: радиотерапија, грлић, лимфатици

Simultaneously integrated boost of enlarged lymph nodes in treatment of gynecologic malignancies

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

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

According to the latest Cancer Registry of central Serbia data, there are more than 2000 new cases and around 800 deaths from gynecologic malignancies per year. The highest incidence of 29.1 shows cervical cancer, and cervical and ovarian cancers show the highest mortality (11.8 and 11.6 respectively), per 100.000 population, per year (1).

Incidence and localization of metastatic lymph nodes in gynecologic malignancies are determined by the primary tumor type, stage of the disease and tumor histology characteristics. Pelvic, paraaortic and inguinal lymphatic regions are affected in most patients with cervical, endometrial or vulvar cancer. The occurrence of lymph nodes metastases in cervical cancer patients decreases 5-year survival by 30% and represents an independent risk factor for overall and disease-free survival (2).

The primary treatment of gynecologic malignancies with lymphatic spread is presented as a concomitant or sequential administration of radiotherapy and appropriate chemotherapy medications, in most of the cases. During external beam radiotherapy (EBRT), a dose of 45Gy is delivered in 1.8-2Gy daily fractions to the primary tumor site, but also to the whole lymphatic drainage pathway. According to the NCCN recommendations, a boost dose of 10-15Gy should be considered for adenopathy. This sequential EBRT boost might lead to the unwanted extension of the total treatment time. It was shown in several studies that extended treatment time significantly reduces the local pelvic control (3, 4). Also, the additional sequential boost dose could cause a potential dosimetric problem regarding the excess of the tolerated doses to the surrounding normal tissues (organs at risk – OAR) (5).

An IMRT simultaneously integrated boost (SIB) treatment plans enable us to define the different target volumes (volume inside a volume) and to treat them with different radiation doses during the same radiation course. In that way, the total radiation dose (initial and boost) is delivered simultaneously to all of the defined target volumes, reducing the total treatment time, in contrast to the sequentially applied EBRT boost. Beside an option of the dose-escalation

and increased conformity to target volumes, previous studies revealed that IMRT SIB treatment leads to a significant reduction of doses delivered to OAR, reducing that way the risk of postirradiation toxicity development (6).

Keywords: radiotherapy, cervical cancer, lymphatics

References:

1. Institute of Public Health of Serbia; Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Cancer incidence and mortality in Serbia 2015. Serbia. 2017.
2. Du R, Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations. Asia Pac J Clin Oncol. 2018;14(5):e380-e5.
3. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11(1):47-52.
4. Shaverdian N, Gondi V, Sklenar KL, Dunn EF, Petereit DG, Straub MR, et al. Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(3):562-8.
5. Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, Fallai C, Giostra A, Olmi P. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. Crit Rev Oncol Hematol. 2010;73(2):111-25.
6. Feng CH, Hasan Y, Kopec M, Al-Hallaq HA. Simultaneously integrated boost (SIB) spares OAR and reduces treatment time in locally advanced cervical cancer. J Appl Clin Med Phys. 2016;17(5):76-89.

Примарна реконструкција дојки и постоперативна зрачна терапија – дилеме

Тамара Маринковић[1], Александар Ранковић[1], Весна Плешинац Карапанџић[1,2]

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

Поштедна операција дојке након које следи постоперативна зрачна терапија је данас један од стандарда у мултидисциплинарном приступу лечења дојке. У случају да је неопходно уклонити целокупно ткиво дојке, сходно карактеристикама тумора, субкутана мастектомија се код одабраних пацијенткиња може применити без бојазни од повећаног ризика за појаву локалних рецидива (1). Реконструкција дојке се може начинити непосредно током операције субкутане мастектомије или у виду одложене реконструк-

ције у две етапе, а омогућава пацијенткињама да умање трауматично искуство уклањања дојке и олакшава психосоцијалну адапатацију на новонасталу ситуацију (2). Ове операције су све чешће, посебно код пацијенткиња млађе животне доби. С обзиром на постојање значајног броја индикација за спровођење постоперативне зрачне терапија и након мастектомије (3) типичан приступ са интегрисањем радиотерапије уз реконструкцију дојке изазвао је бројна питања и дебате о третману ових пацијенткиња. Постоперативна зрачна терапија може довести до повећане учесталости компликација код реконструисане дојке у виду контрактура капсуле импланта или фиброзе и некрозе аутологог трансплантата (4). Супротно томе, реконструисана дојка може повећати комплексност извођења радиотерапијског третмана утичући на геометрију зрачних поља и дистрибуцију дозе. Смањење појаве компликација без угрожавања онколошких или козметичких исхода реконструисане дојке је важан заједнички циљ мултидисциплинарног терапеутског тима онколога и њихових пацијената. Неколико питања остаје актуелно, посебно у погледу врсте реконструкција која би се требала користити са постоперативном зрачном терапијом (имплант вс трансплант), када се реконструкција треба обавити у односу на зрачну терапију (пре или после), значај примењене радиотерапијске технике (конвенционална или конформална) као и дефинисање циљног волумена за примену радиотерапије (само остатка ткива дојке или цео волумен импланта). И поред постојања смерница и консензуса експерата, већина ових питања нема дефинитивни одговор, те су, у циљу побољшања мултидисциплинарног приступа у лечењу ових пацијентата, потребна даља клиничка истраживања, најпре у виду рандомизованих трајала.

Кључне речи: реконструкција дојке, радиотерапија, имплант, субкутана мастектомија

Primary breast reconstruction and postoperative radiation therapy. Dilemmas

Tamara Marinković[1], Aleksandar Ranković[1], Vesna Plešinac Karapandžić[1,2]

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

Breast conserving surgery followed by postoperative radiation therapy is now the standard in a multidisciplinary approach to breast cancer treat-

ment. In the event that it is necessary to remove the entire breast tissue, due to the characteristics of the tumor, subcutaneous mastectomy can be performed, in selected patients without fear of an increased risk of local recurrence (1). Breast reconstruction can be accomplished immediately, during surgery or as a delayed reconstruction in two stages. Thus allowing the patient to reduce the traumatic experience of breast removal and facilitating psychosocial adaptation to the new situation (2). These operations are becoming more common, especially in younger patients. Given the existence of a significant number of indications for postoperative radiation therapy even after mastectomy (3), the typical approach of integrating radiotherapy with breast reconstruction has raised many questions and debates about the treatment of these patients. Postoperative radiation therapy can lead to an increased incidence of complications in the reconstructed breast in the form of implant capsule contractions or fibrosis and necrosis of the autologous transplant (4). In contrast, reconstructed breast can increase the complexity of radiotherapy treatment by affecting field geometry and dose distribution. Reducing the occurrence of complications without compromising the oncological or cosmetic outcomes of the reconstructed breast is an important common goal of a multidisciplinary team of oncologists and their patients. Several questions remain relevant, as the type of reconstruction to be used with postoperative radiation therapy (implant vs transplant), when reconstruction should be performed with respect to radiation therapy (before or after), the significance of the radiotherapy technique used (conventional or conformal) as well as defining the target volume for radiotherapy (only the rest of the breast tissue or the entire volume of the implant). Despite the existence of guidelines and consensus statements from experts, most of these questions do not have a definitive answer, and further clinical research is needed, especially in the form of randomized clinical trials in order to improve the treatment approach for these patients.

Keywords: breast reconstruction, postmastectomy radiotherapy, skin sparing mastectomy, implant

References:

1. Manning AT, Sacchini VS (2016) Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. Gland Surg 5(1):55–62. https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.10.02
2. Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, Kuhn LE, Davis J, Wilkins EG. Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. Ann Surg 2008; 247: 1019–28

3. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014; 383: 2127–2135.
4. Berry T, Brooks S, Sydow N, Djohan R, Nutter B, Lyons J et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. Ann Surg Oncol 2010; 17(Suppl3): 202–210

Стеротаксичка радиохирургија метастаза на мозгу на линеарним акцелераторима

Биљана Шеха

Клиника за неурохирургију Клиничког Центра Србије

Интракранијална стеротактичка радиохирургија - СРХ метастаза на мозгу је првобитно била изводљива коришћењем гама ножа ГК, концепта који је развио Ларс Лексел 1951.године. ГК радиохирургија користи више извора кобалта-60, распоређених хемисферично око једног изоцентера, како би истовремено третирао туморе , са најмање 192 углова и извора; испоручено је прецизно зрачење високе дозе уз максималну поштеду здравог ткива.

Супротно томе, радиохирургија заснована на линеарном акцелератору (ЛИНАЦ) развијена је као алтернатива ГК - СРХ током 1980-их, користећи стандардни ЛИНАЦ модификован у стереотаксичке сврхе. Ова техника користи обликовани рендгенски сноп фокусиран на интракранијалну мету, око које се ЛИНАЦ и сто могу окретати, производећи више лукова непланарног зрачења. Након побољшања ових модификација и система за планирање третмана, ЛИНАЦ СРХ је пласиран на тржиште јер има прецизност и тачност као ГК. Међутим, поређења ефикасности између 2 радиохируршка система ретко се раде. У недостатку коначних проспективних испитивања која би упоређивала ефикасност и токсичност лечења између две технике, неклинички фактори (попут приступачности технологије, трошкова и ефикасности) могу играти већу улогу у одређивању који је радиохируршки систем применљив на одређеног пацијента. Избор радиохируршке платформе може, међутим, имати и краткорочне и дугорочне последице за локалну контролу, токсичност и трошкове, који су још увек непознати пацијентима и здравственом систему.

Од октобра 2018. године у Србији је инсталиран Varian Edge, најновија генерација линеарних акцелератора у Неурохируршкој клиници КЦС. Пред-

ности терапије метастаза на мозгу на линеарним акцелераторима у поређењу са ГК су краће трајање зрачења - неколико минута у поређењу са ГК третманом који може потрајати и до неколико сати, као имобилизација се користи Лекел-ов рам који се причвршћује на пацијентову главу приликом ГК терапије – процедура је стресна и болна за пацијента , а на линеарно акцелератору се прави индивидуална термопластичној маска прилагођена пацијенту, број пацијената који се могу лечити линеарним акцелератором је већи - до највише 20 пацијената дневно, у компарацији са максималних 5 на ГК. Такође, метастазе мозга веће запремине могу се третирати фракционо на линеарном акцелерометру (до 30cm^3).

Али на линеарном акцелератору зрачење се врши са субмилиметарском прецизношћу, док је на ГК прецизност максимална.

ГК и линеарни акцелератор имају високу ефикасност и успех у лечењу пацијената, са добром локалном контролом болести.

Кључне речи: метастазе на мозгу, стеротоксична радиохирургија, линеарни акцелератор

Stereotactic radiosurgery of brain metastases on linear accelerators

Biljana Seha

Neurosurgery Clinic, Clinical Center of Serbia

Intracranial Sterotactic Radiosurgery - SRS brain metastasis was originally feasible using Gamma Knife (GK) - a gamma knife, a concept developed by Lars Leksell in 1951. GK radiosurgery uses multiple sources of cobalt-60, distributed hemispherically around one isocenter, to simultaneously treat tumors, with at least 192 corners and sources and delivered the highest precision high dose radiation possible with the maximum sparing of healthy tissue.

Linear accelerator based radiosurgery (LINAC) was developed as an alternative to GK - SRS during the 1980s, using standard LINAC modified for stereotactic purposes. This technique uses a shaped X-ray beam focused on an intracranial target, around which the LINAC and the table can rotate, producing multiple non-planar radiation arcs. After improving these modifications and treatment planning systems, LINAC SRS was marketed as having similar precision and accuracy as GK. However, efficacy comparisons between the 2 ra-

diosurgical systems are rarely performed. In the absence of definitive prospective trials comparing treatment efficacy and toxicity between the two techniques, non-clinical factors (such as technology affordability, cost, and efficacy) may play a greater role in determining which radiosurgical system is applicable to a particular patient. Choosing a radiosurgical platform can, however, have both short- and long-term consequences for local control, toxicity and costs, which are still unknown to patients and the health system.

Since October 2018, Varian Edge, the latest generation linear accelerator within the Neurosurgery Clinic Clinical Center of Serbia, has been installed in Serbia. The benefits of brain metastasis therapy on linear accelerators compared to GK are shorter treatment duration - a few minutes in combination with GK treatment that can take up to several hours, the Lexel frame is attached to the GK to attach to the patient's head as immobilization – its stressful and painful for the patient, and for treatment on linear accelerator is made an individual thermoplastic mask adapted to the patient, the number of patients that can be treated on a linear accelerator is greater - up to a maximum of 20 patients, in compression with a maximum of 5 on GK. Also, large volume brain metastases can be treated fractionally on a linear accelerometer (up to 30cm^3).

But on a linear accelerator the radiation is carried out with sub-millimeter precision, while on GK the precision is maximal.

GK and linear accelerator have high efficacy and success in treating patients, good local disease control.

Key words: brain metastases, stereotactic radiosurgery, linear accelerator

ИЗАЗОВИ МОЛЕКУЛАРНЕ ДИЈАГНОСТИКЕ У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ
CHALLENGES OF MOLECULAR DIAGNOSTICS IN CLINICAL PRACTICE

Наследни карцином дојке/јајника: изазови секвенцирања нове генерације
Мирјана Бранковић Магић 133

Hereditary breast/ovarian cancer: challenges of next generation sequencing
Mirjana Branković-Magić 134

Фармакогенетика у клиничкој пракси: колико смо напредовали?
Милена Чавић, Радмила Јанковић 136

Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come?
Milena Cavic, Radmila Jankovic 138

Улога патолога у одређивању биомаркера код неситноћелијских карцинома плућа
Јелена Марковић, Јелена Стојшић 139

Lung cancer biomarker evaluation: the role of the pathologist
Jelena Markovic, Jelena Stojsic 141

Како проценити индикације за примену адјувантне хемиотерапије код пацијената са луминалним HER2-негативним карциномима дојке: улога uPA и PAI-1 биомаркера
Снежана Шушњар 143

How to estimate the indications for adjuvant chemotherapy in patients with luminal HER2-negative breast cancer: the role of uPA and PAI-1 biomarkers
Snezana Susnjar 145

uPA и PAI-1: прогностички фактори раног карцинома дојке
Марија Ђорђић Црногорац 146

Детекција минималне резидуалне болести у леукемијама и лимфомима: мењамо ли дефиницију и концепт?
Бојана Цикота-Алексић 148

Detection of minimal residual disease in leukemia and lymphoma: are we changing definition and concept?
Bojana Cikota-Aleksić 149

Наследни карцином дојке/јајника: изазови секвенцирања нове генерације

Мирјана Бранковић Магић

Српско друштво истраживача рака, Институт за онкологију и радиологију Србије

Тестирање панела гена за детекцију наследног канцера променило је наша сазнања о наследној предиспозицији за карцином дојке и/или јајника. Пре увођења нове технологије секвенцирања (NGS) било је могуће одређивање штетних мутација само у *BRCA1/2* генима.Тестирање *BRCA1/2* омогућило је увођење предиктивног генетичког тестирања за наследни карцином дојке/јајника (HBOC). У исто време су развијани приступи за адекватно клиничко праћење и мере за смањење ризика од обољевања код здравих носилаца штетних мутација. У међувремену смо постали свесни да са BRCA тестирањем не покривамо цео корпус наследне предиспозиције за карцином дојке/јајника (HBOC) – око 30% ове предиспозиције је детерминисано *BRCA* генима. NGS је омогућио тестирање панела гена код већег броја испитаница истовремено, употребу мање количине ДНК, мање времена и новца за извођење тестирања, Упркос несумњивим предносима, постоје још увек дилеме и изазови са којима се сређемо при тестирању предиспозиције за HBOC помоћу NGS-а. За многе генетичке варијанте које можемо идентификовати при тестирању панела гена клинички значај је непознат. Осим ових варијанти непознатог значаја (VUS), сређемо се и са штетним мутацијама у генима који нису повезани са наследном предиспозицијом за HBOC (случајни/секундарни налази). Веома често, такве мутације не можемо да повежемо са личном и породичном историјом носиоца мутације, а нема ни довољно података о њиховом значају за HBOC. Чак и у ситацијама када нађемо штетне мутације у генима за које се данас зна или предпостављамо да су повезани са предиспо-

зицијом за НВОС, тачан спектар канцера за који носе наследну предиспозицију, као и ризик за појаву болести још увек нису јасно дефинисани. У таквим случајевима нема јасних препорука за адекватно клиничко праћење, као ни мера за смањење ризика од обољевања.

Осим тешкоћа при интерпретацији добијених генетичких варијанти, NGS такође захтева употребу софистицираних биоинформатичких система, брзо процесовање резултата као и капацитете за складиштење података који захтевају оређена материјална средства. Обучени биоифроматичари су од превасходног значаја за анализу податрака добијених NGS-ом.

Најзад, може се рећи да, иако је тестирање панела гена данас широко распрострањено у клиничким генетичким лабораторијама, пуна клиничка примена резултата генетичког тестирања за НВОС је још увек ограничена због недостатка одговарајућих упутстава и препорука за неке од гена који су укључени у панел. Такође је важно истаћи да је пре-тест софтверска процена ризика за обољевање, која представља критеријум за укључивање у тестирање углавном одговарајућа за носиоце *BRCA1/2* мутација, док за носиоце мутација у другим генима који могу утицати на појаву НВОС-а није потпуно задовољавајућа. Ризик од обољевања за сваки од гена понаособ, као и за сваку штетну мутацију у НВОС генима тек треба да буде дефинисан, заједно са факторима који могу модификовати овај ризик.

Кључне речи: секвенцирање нове генерације, *BRCA1/2* gen, тестирање панела гена

Hereditary breast/ovarian cancer: challenges of next generation sequencing

Mirjana Branković-Magić

Serbian Association for Cancer Research, Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction of multigene panel testing in the area of hereditary cancer dramatically changed our knowledge about the nature of hereditary predisposition to breast/ovarian cancer. Before the era of next generation sequencing (NGS), only mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes were routinely detected, allowing predictive genetic testing for hereditary breast/ovarian cancer (HBOC). Simultaneously, the strategies for appropriate clinical surveillance and risk reduction for healthy *BRCA1/2* mutation carriers have been developed. In the

meantime, we became aware that *BRCA1/2* testing do not cover hereditary predisposition for breast/ovarian cancer as a whole – about 30% of hereditary breast cancer predisposition is contributed to *BRCA1*/2 mutations. Multigene testing can be performed in a large number of individuals and large range of genes can be analyzed simultaneously.

The major advantage of NGS technologies is that we are in fact able to detect genetic variations across the entire genome, large gene panels and exomes. In addition, we need less DNA to detect all variations than required for traditional DNA sequencing approaches, less time and less money to perform comprehensive tests. Even though advantages are undoubtful there are still challenges and limitations that we face using NGS. For many of genetic variations identified through NGS clinical significance is currently unknown. Besides these variants of unknown significance (VUS) we face with pathogenic variations in genes that are not yet associated with the disease (incidental/secondary findings). We find more and more mutations in genes outside recommended panels for the examined hereditary syndromes that often cannot be connected with personal and family history of mutation carrier. There is also insufficient data about significance of mutations in such genes for HBOC. In majority of these genes, spectrum of cancers associated with them is undefined. Even in the cases when pathogenic mutations are detected in the genes that are, or may be associated with HBOC, precise risk for disease development as well as strategies for adequate surveillance and need for risk reduction have not been yet defined.

Besides difficulties in variant annotation and interpretation, NGS also requires sophisticated bioinformatics systems, fast data processing and large data storage capabilities, which can be costly. Specialized, trained bioinformaticists are essential to the analysis of data generated by NGS, as well as the continued success and growth of precision medicine.

Although gene-panel testing is widely spread in clinical genetics laboratories, full clinical application of the results of genetic testing for HBOC are still limited due to lack of adequate guidelines and recommendations for some of the genes included. It also must be pointed out that pre-test risk estimation for HBOC that is including criteria for individual's testing is so far, mainly suitable for *BRCA1/2* mutation carriers, but it is not completely suitable for carriers of other HBOC genes. That fact must be taken in consideration in pre-test counselling. The risk for particular gene and particular pathogenic mutation in HBOC genes has to be defined in the future, together with factors that can modify cancer risk.

Key words: next generation sequencing, *BRCA1/2* gene, multigene testing

Референце:

1. NCCN Clinical Practice Quidelines in Oncology: Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 3.2019 – January 18, 2019. NCCN. Org
2. Coppa A, Nicolussi A, D'Inzeo S, Capalbo C, Belardinilli F, Colicchia V, Petroni M, Zani M, Ferraro S, Rinaldi C, Buffone A, Bartolazzi A, Screpanti I, Ottini L,Gianinni G. Optimizing the identification of risk-relevant mutations by multigene panel testing in selected hereditary breast/ovarian cancer families. Cancer Medicine 7(1):46-55, 2018.
3. Colas C, Golmard L, de Pauw A, Caputo SM, Stoppa-Lyonnet D. "Decoding hereditary breast cancer" benefits and questions from multigene panel testing. Breast 45:29-35, 2019.
4. Golubeva VA, Nepomuceno TC, Monteiro ANA. Germline missense variants in BRCA1: New trends and challenges for clinical annotation. Cancers 11(4), pii: E522, 2019.
5. Gardner SA, Weymouth KS, Kelly WS, Bogdanova E, Chen W, Lupu D, Suhi J, Zeng Q, Geigenmuller U, Boles D, Okamoto PM, McDowel, McDowel G, Hayden MA, Nagan N. Evaluation of a 27-gene inherited cancer panel across 630 consecutive patients referred for testing in a clinical diagnostic laboratory. Her Ca Clin Practice 16:1, 2018.

Фармакогенетика у клиничкој пракси: колико смо напредовали?

Милена Чавић, Радмила Јанковић

Одељење за експерименталну онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије

Нове терапије, укључујући и примену циљаних моноклонских антитела, инхибитора тирозин киназа (ТКИ) и имунотерапеутика су постале свакодневна клиничка реалност као резултат бољег разумевања биологије малигне ћелије. Од идентификације првих онкогена и тумор-супресорских гена до данашње примене метода секвенцирања целих генома за идентификацију соматских мутација, знање о профилу генетичких варијанти тумора је постало круцијално у свекупном лечењу пацијената оболелих од малигних болести.

Један од циљева пројекта Хуманог генома је био детаљније разумевање хуманих болести на геномском нивоу како би се могли дизајнирати нови терапутици за персонализовано лечење. Брз развој таргетованих лекова резултирао је великим бројем клиничких студија које покушавају да идентификују циљане лекове за пацијенте са специфичним соматским мутацијама у биохемијским путевима који су измењени. Фармакогенетика је нарочито усмерена на селекцију терапеутика базираној на при-

суству или одсуству специфично мете или пута у тумору који ту туморски ћелију чини осетљивом или резистентном на терапију.

Препознајући изузетну важност ове стратегије, Институт за онкологију и радиологију Србије (ИОРС) је 2008. године успоставио фармакогеномски сервис који омогућава пружање персонализованог приступа лечењу пацијената оболелих од разних карцинома. Исте године, уведено је обавезно тестирање *RAS* мутација за пацијенте оболеле од метастатског колоректалног карцинома (mCRC). У ери персонализоване медицине, терапијске опције за пацијенте са mCRC подразумевају блокирање рецептора за епидермални фактор раста који је укључен у сигналне путеве важне за ћелијску пролиферацију, ангиогенезу, апоптозу и метастазирање. Два EGFR-специфична моноклонска антитела, цетуксимаб и панитумумаб, су одобрена за лечење mCRC пацијената чији тумори немају мутације у *RAS* гену (*wild type*). Од априла 2008 до маја 2019. године, тестирано је 3250 mCRC пацијената на присуство *KRAS* и *NRAS* мутација.

Свеобухватно геномско профилисање карцинома плућа открило је генетичку хетерогеност и комплексност овог обољења, чиме је омогућена идентификација бројних таргетабилних онкогених промена. На овај начин откривен је пун потенцијал молекуларно циљаних терапеутика. Присуство мутација у *EGFR* гену доприноси осетљивости на тирозин киназне инхибиторе и њихова детекција постала је обавезна пратећа дијагностика у Србији 2011. године. До маја 2019, 4900 пацијената је тестирано на присуство *EGFR* мутација, а пацијенти са сензитивишућим мутацијама се третирају првом генерацијом ТКИ до појаве прогресије. Тестирање *EGFR* мутација из течне биопсије (крвна плазма) пацијената који су прогредирали на ТКИ у Србији је уведено 2016. године. До сада, 120 пацијената је тестирано на овај начин како би се одабрала група пацијената који су осетљиви на трећу генерацију *EGFR* -ТКИ.

Друге анализе које нуди наш фармакогеномски сервис укључују детекцију *BRAF* мутација у пацијената са метастатским меланомом који су кандидати за ТКИ терапију и детекцију соматских *BRCA*1/2 мутација у пацијенткиња са карциномом оваријума које су кандидати за третман *PARP* инхибиторима.

Примена прецизне медицине у индивидуалном лечењу сваког појединачног пацијента зависно од генетичких промена у његовом тумору полако али сигурно прераста у свакодневну праксу.

Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come?

Milena Cavic[1], Radmila Jankovic

Odeljenje za eksperimentalnu onkologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Novel therapies, including the use of directed monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and immunotherapies, have come to full realization as a result of our increasing understanding of the biology of cancer cells. From the identification of the first oncogenes and tumor-suppressor genes to current full gene sequencing for the identification of somatic mutations, knowledge of tumor-cell genetic variant profiles has become critical to the management of the cancer patients.

One projection of the Human Genome Project was to gain a more fundamental understanding of human disease at the genomic level such that novel therapeutics could be designed to provide a more personalized approach to disease management. The rapid development of targeted therapies is also resulting in more advanced clinical trials, aiming to match patients whose tumors harbor specific somatic mutations with those specific therapies targeting the gene or pathway affected. Pharmacogenetics is particularly focused on selection of a therapeutic drug based on the presence or absence of a specific drug target or pathway in the tumor that renders the tumor cells sensitive or resistant to therapy.

Recognizing the importance of this strategy, Institute for Oncology and Radiology of Serbia (IORS), established the centralized pharmacogenetics service in 2008, providing personalized approach to cancer treatment of cancer patients. The same year, RAS mutation testing is introduced in routine clinical practice in Serbia. In the era of personalized medicine, treatment options for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) include blocking epidermal growth factor receptor (EGFR) which is involved in signaling pathways controlling cell proliferation, angiogenesis, apoptosis, and metastasis. Two EGFR-targeted monoclonal antibodies,cetuximab and panitumumab, are approved for treatment of RAS wild type mCRC. From April 2008 to May 2019, 3250 mCRC patients were tested for presence of *KRAS* and *NRAS* mutations.

Comprehensive genomic profiling of lung cancers revealed their genetic heterogeneity and complexity and identified numerous targetable oncogenic driver alterations. These molecular profiling efforts have made it possible to exploit the potential of molecularly targeted therapies. *EGFR* gene mutations confer sensitivity to targeted therapy with TKIs and their detection has

become a companion diagnostic in Serbia in 2011. Until May 2019, 4900 patients have been tested for the presence of EGFR mutations. Patients with sensitizing *EGFR* mutations were treated with first generation TKIs until progression. *EGFR* mutation testing from liquid biopsy samples (plasma) of patients who progressed on first generation TKIs was introduced in 2016. So far, 120 patients were tested at progression from plasma samples in order to select a group sensitive to third-generation EGFR-TKIs.

Other services of our pharmacogenetics include *BRAF* mutation detection in patients with metastatic melanoma in order to select patients for treatment with TKIs and somatic *BRCA1/2* mutation testing in ovarian carcinoma to identify patient's eligibility for treatment with PARP inhibitors.

The ultimate promise of precision medicine that treatments will eventually be tailored to the genetic changes in each person's cancer is slowly becoming everyday practice.

Literature

1. Ashley EA. Towards precision medicine. Nat Rev Genet. 2016;17:507–522.
2. Gharwan H, Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13:209–227.
3. Humaid O. Al-Shamsi, Waleed Alhazzani, Robert A. Wolff. Extended RAS testing in metastatic colorectal cancer—Refining the predictive molecular biomarkers. J Gastrointest Oncol. 2015;6(3):314-321
4. Cavic M, Krivokuca A, Boljevic I, et al. Pharmacogenetics in cancer therapy-8 years of experience at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia. J BUON 2016;21 (5):1287-1295.
5. Esposito Abate R, Pasquale R, Fenizia F, et al. The role of circulating free DNA in the management of NSCLC, Expert Rev Anticancer Ther. 2019;19(1):19-28.

Улога патолога у одређивању биомаркера код неситноћелијских карцинома плућа

Јелена Марковић, Јелена Стојшић

Одељење торако-пулмоналне патологије, Служба за патохистологију, Клинички центар Србије, Београд

Карцином плућа са највећом стопом морталитета код оболелих од малигних болести, се најчешће открива у одмаклом стадијуму болести. Молекуларна основа карцинома плућа и нови биомаркери су променили приступ онколошкој терапији и направили велики корак ка циљаној тера-

пији. Прецизирање типа неситноћелијског карцинома плућа и даља тестирања одређују исход терапије и продужавају време до прогресије болести. Улога патолога је од великог значаја за припрему и идентификацију узорка туморског ткива за даља тестирања. Свака етапа у фиксацији и процесуирању ткива мора бити строго контролисана. Велика пажња се мора посветити фиксацији ткива, коју треба започети непосредно након узорковања, да би се спречила аутолиза ензима, детериорација ДНК и епитопа на туморским ћелијама. Време фиксације не сме бити краће од шест и дуже од седамдесет два часа, са препорученим трајањем од шест до четрдесет осам часова. Након израде патохистолошких препарата, улога патолога је да на основу доступних клиничких података одреди тип тумора и идентификује фрагмент туморског ткива који ће бити даље тестиран, као и да сачува што више туморског ткива за даља, молекуларна тестирања (1). Из тог разлога, уколико је имунохистохемијска идентификација неопходна, у случају нејасног морфолошког налаза, туморско ткиво треба тестирати уз максималну уштеду са употребом минималног броја антитела, избегавајући непотребна, у датом случају недовољно конклузивна. Недостављање важних и неопходних клиничких података, доводи до беспотребног трошења и губитка туморског ткива, чиме су даља тестирања онемогућена. Уколико патолог након базичне имунохистохемијске анализе на малом биопсијском узорку, није у могућности да се изјасни о два најчешћа типа неситноћелијског карцинома плућа, аденокарцинома или сквамоцелуларног карцинома, према класификацији СЗО (*WHO, 2015.*), налаз означавамо као неситноћелијски карцином без даљег одређења (*NSCLC-NOS*) (2). Поред савременог дијагностичког приступа детектовања активирајућих мутација у туморским ћелијама неситноћелијског карцинома и секвенционирања нове генерације (*NGS*), који представља помак ка будућности, у свакодневној клиничкој пракси плућне патологије, се према препорукама релевантних удружења (*IASLC, CAP, AMP*), за поједине геномске биомаркере, примењује имунохистохемијско тестирање туморских ћелија (3). Тестирање се односи на аденокарцином, комбиноване карциноме са аденокарциномском компонентом и неситноћелијске карциноме без даљег одређења (3). Сквамоцелуларни карциноми се тестирају код млађих пацијената непушача. Имунохистохемијско тестирање ЕГФР (*Epidermal Growth Factor Receptor*) се не препоручује, док се реаранжман АЛК и РОС-1 одређују имунохистохемијски. Уколико је имунохистохемијски налаз АЛК позитиван, такав налаз је аналоган молекуларном тестирању и није га потребно потврдити *FISH* методом (у случају

3+ налаза), уз одговарајући одобрени клон антитела (1). Код нас су у употреби два клона Д5Ф5 (Ventana) и 5А4 (Novocastra). Позитиван имунохистохемијски налаз одговара опсегу 1+, 2+ (потребна валидација) и 3+ (није потребна валидација) за клон 5А4, односно 3+ за клон Д5Ф5. За РОС 1 тестирање у употреби је клон Д4Д6 (Cell Signalling Technology), када позитиван имунохистохемијски налаз треба потврдити *FISH* методом (1,4). У случају негативних налаза ЕГФР, АЛК и РОС 1, у клиничку праксу се по препоруци концензуса експерата (*ASCO, IASLC, CAP, AMP*) може увести молекуларно и цитогенетско тестирање на: БРАФ, РЕТ, ЕРББ 2(ХЕР 2), КРАС и МЕТ (3,5). Предност имају комплексни тестови, у првом реду због уштеде ткива и брзине издавања резултата. У последњих неколико година, велика пажња се поклања имуним биомаркерима и имуномодулаторима у неситноћелијским карциномима плућа. Имунохистохемијско тестирање ПДЛ 1 је део свакодневне клиничке праксе плућних патолога. На основу тестирања туморских ћелија неситноћелијских карцинома, тежња је усмерена ка имунотерапији, односно блокади имуних *check-point* инхибитора. Одређивањем биомаркера код неситноћелијских карцинома плућа је учињен велики помак ка циљаној терапији тумора.

Кључне речи: неситноћелијски карцином плућа, биомаркери, имунохистохемија

Lung cancer biomarker evaluation: the role of the pathologist

Jelena Markovic, Jelena Stojsic

Department of Thoracic Pulmonary Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Lung cancer is one of the cancers with the highest incidence and mortality rate in the world. Most patients are diagnosed at an advanced stage of disease. The molecular testings of lung cancer has changed the classification and treatment of these tumors, leading to novel oncologic therapy decisions. Determination of histologic types of non-small cell lung carcinoma has become an important issue for tailored therapy in lung cancer disease.

The role of pathologist became very important not just for identifing tumor tissue, but as well in controlling tissue fixation procedure and preserving tumor tissue. The fixation procedure needs to be precisely defined and under pathologist supervision. Fixation time needs to start just after the tissue extraction. Antigen preservation for IHC is DNA epitope dependent, and

some epitopes may be devastated by prolonging fixation time. Fixation interval of 6 to 48 hours is recommended for all specimens.The first step after the tissue slide preparation is indentifing tumor tissue. In unclear cases, ancillary testings such IHC needs to be done. (1).

In that manner, IHC needs to be performed with as few as possible antibodies (TTF1/p 40 in differentiation adenocarcinoma from sqamous cell carcinoma).

To underline, a lack of clinical information may lead to unnecessary IHC testing on the sample, which may leave insufficient material for molecular testing.

In case of inability to report the precise tumor type of lung cancer, adenocarcinoma or sqamous cell carcinoma, after the IHC, pathologist report for non small cell lung carcinoma as not otherwise specified (NSCLC NOS), according to lung cancer classification WHO 2015. (2)

Currently, the detection of oncogene mutations, and rearrangement are part of the regular clinical practice. Molecular testings using next-generation sequencing (NGS) is a part of future investigations in NSCLC recommended by relevant societies (*IASLC, CAP, AMP*) (3)

Focus is on the major predictive biomarkers in NSCLC (adenocarcinoma, combine adenocarcinoma component and NSCLC-NOS) and squamous cell carcinoma in young patients and never-smokers. IHC testing for EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) is not recommended in contrast with ALK and ROS 1 that is highly recommended.

Two clones are accepted in IHC ALK testing: D5F5 (Ventana) with possible intesity staining +3 and 5A4 (Novocastra) with staining range +1, +2 and +3. The nearly complete concordance in IHC categories favors the use of IHC as a screening method to identify ALK positive NSCLC. The lower intensity staining IHC, tumors with 1+ and 2+ intensity (when using 5A4 clone)need additional validation with ALK FISH testing in contrast with 3+ intensity when FISH validation is not necessary. (1). So far IHC testing for ROS 1 need additional validation by FISH (1,4).

In case of negative EGFR, ALK and ROS 1 findings, expert panel *(ASCO, IASLC, CAP, AMP)* recommend additional confirmation testing in all patients with advanced lung adenocarcinoma, and RET, ERBB2 (HER2), KRAS, and MET testing as part of larger panels. ASCO also recommends stand-alone BRAF testing in patients with advanced lung adenocarcinoma. (3,5). Multiplex test is of high advantage concerning shorten time of testing, as well as sparing the tumor tissue. Recently, immunotherapy is in focus with the development of checkpoint inhibitors as treatments for NSCLC. PD-L1 expression is in routine testing for patients with newly diagnosed NSCLC performed by thoracic pathologist.

The success of targeted anticancer therapies and new immunotherapy approaches has created a new personalized therapy, longer progression free survival and has also led to more precise lung cancer therapy.

Key words: Non-small cell lung cancer, Biomarkers, Immunochistochemistry

Литература

1. M.S. Tsao, F.R. Hirsch, Y. Yatabe (Eds.) IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. 2nd ed. Editorial Rx Press, Orange Park, FL; 2016
2. WD Travis, E Brambilla, AP Burke, A Marx, AG Nicholson. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, International Agency for Research on Cancer, Lyon (2015)
3. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013.
4. Cao B, Wei P, Liu Z, et al. Detection of lung adenocarcinoma with ROS1 rearrangement by IHC, FISH, and RT-PCR and analysis of its clinicopathologic features. Onco Targets Ther. 2015;9:131–138
5. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients with Lung Cancer for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline. Gregory P. Kalemkerian, Navneet Narula, Erin B. Kennedy et al. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 9. 2018; 911-919.

Како проценити индикације за примену адјувантне хемиотерапије код пацијената са луминалним HER2-негативним карциномима дојке: улога uPA и PAI-1 биомаркера

Снежана Шушњар

Институт за онкологију и радиологију Србије

Карцином дојке (КД) је најучесталији солидни малигнитет у жена са највећом стопом смртности од свих малигнитета (према подацима Globocan-a из 2018. године сваке године више од 2 милиона жена дијагностикује рак дојке). Антинеопластична терапија зависи од стадијума болести у време постављања дијагнозе и од биолошког подтипа КД. Радикални оперативни захват са или без преоперативне системске терапије је терапија избора у стадијуму 1 и 2, са циљем излечења. Адјувантна системска терапија која

се даје после операције има за циљ да се смањи ризик за релапс болести. Овај ризик зависи од величине тумора и захваћенихи регионалних лимфних чворова. Молекуларни подтипови КД дефинисани према статусу рецептора за естроген (ЕР), прогестерон (ПР), хумани фактор раста тип 2 (ХЕР2) и Ки 67 пролиферативног индекса, одређују и тип адјувантне системске терапије. Луминални ХЕР2 негативни КД се карактерише позитивним статусом хормонских рецептора (ХР), значи мање или више изражена експресија ЕР и ПР, уз истовремено одсуство прекомерне експресије ХЕР2 (ХЕР2 негативни статус). Терапија избора код овог КД је хормонска терапија. Међутим, познато је да неке жене са луминалним ХЕР2 негативним КД са 0-3 захваћена регионална лимфна чвора имају корист од додавања адјувантне хемиотерапије ендокриној терапији. Клинички фактори који указују на то је млађе животно доба пацијента, већи тумори, већи број захваћених регионалних лимфних чворова, ниска експресија ХР и виши Ки 67.

У свакодневној рутинској пракси ова четири маркера одређују се имунохистохемијском (ИХХ) методом што значи да је одређује њихова експресија на протеинском нивоу. Пошто многи пацијенти са луминалним ХЕР2 негативним КД немају користи од примене адјувантне хемиотерапије у смислу смањења ризика за релапс болести, али имају нежељене ефекте терапије, у последњих десетак година постало је доступно неколико комерцијалних тестова генског профилисања, као што су OncotypeDX, Mammaprint, Endopredict и Prosigna (PAM 50). Ови тестови мере експресију малог броја гена који су везани за брзу пролиферативност тумора и боље могу да препозна пацијенте са лошом прогнозом за које је оправдана примена адјувантне хемиотерапије.

Урокиназни активатор плазминогена (uPA) и инхибитор активатора плазминогена -1 (PAI-1) били су први биомаркери чија је прогностичка и предиктивна вредност испитивана код пацијената са КД. Ови биомаркери имају основну улогу у инвазији и метастазирању тумора јер су укључени у процесе деградације туморске строме и базалне мембране. Висок интратуморски ниво uPA и PAI-1 има прогностички значај, исто тако има и предиктивни значај означавајући туморе који реагују на хемиотерапију која садржи антрациклине.

Према EGTM (Европска група за туморске маркере) препорукама објављених 2017. године, uPA и PAI-1 би у рутинској клиничкој пракси требало одређивати валидираним ELISA тестом коришћењем екстракта свежег или свежег смрзнутог ткива тумора (било из биоптата или тумора после радикалне ресекције).

How to estimate the indications for adjuvant chemotherapy in patients with luminal HER2-negative breast cancer: the role of uPA and PAI-1 biomarkers

Snezana Susnjar

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Breast cancer (BC) is the most frequent malignancy with the highest mortality rate in women of all solid malignant tumors (according to Globocan 2018 there are more than 2 000 000 newly diagnosted BC patients every year). Antineoplastic therapy depends on the disease stage at diagnosis and BC molecular subtype. Radical surgery with or without preoperative systemic therapy is the a therapeutic approach in stages 1 and 2 with curative intent. Adjuvant systemic therapy following surgery is administered with the aim to decrease the risk of disease relapse. This risk depends on tumor size and regional lymph nodes involvement at the diagnosis. The molecular BC subtypes defined according to status of estrogen receptors (ER), progesteron receptors (PgR), receptors for epidermal growth factor type 2 (HER2) and Ki 67 proliferative index, determine the type of adjuvant systemic therapy. Luminal HER2 negative BC is recogniyed as tumor more or less ER and/or PgR expression, while HER2 is not overexpressed. The therapy of choice for this subtype is endocrine therapy (ET). However it is known that some patients with luminal HER2 negative BC and 0-3 involved axillary lymph nodes had extra benefit from adding chemotherapy (CT) to ET. The cllinical factors related to higher benefit from CT in these patients are yonger age, larger tumor size, low ER and/or PgR expression and higher Ki67. In everyday practice all four biomarkers are determined by immunohistochemistry (IHC) meaning that their expressions are determined at protein level. Because many patients with luminal HER2 negative BC receiving adjuvant CT had no benefit in terms of reduction of disease relapse but had toxicity, in tha past decade several commercialy available gene profiling tests has been introduced in clinical practice, such as Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna (PAM 50) and BC index. These tests measure the expression of small number of genes involved in tumor proliferation better discriminating those patients with poor prognosis for whom adjuvant CT is justified.

The first biomarkers used to determine the prognosis in BC patients were urokinase plasminogen activator (uPA) - plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1). These biomarkers play essential roles in tumor invasion and metasta-

sis, being involved in degradation of the tumor stroma and basement membrane. As well as being prognostic, high levels of uPA and PAI-1 were also shown to be associated with benefit from adjuvant chemotherapy

According to Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM) published in 2017, uPA and PAI-1 should be measured by a validated ELISA (e.g. FEMTELLE, American Diagnostica/ Sekisui) using extracts of fresh or freshly frozen breast tumour tissue, either from biopsy or surgical specimen.

Literature:

1. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM). Eur J Cancer. 2017;75:284–98.
2. Kim EY, Do SI, Hyun K, Park YL, Kim DH, Chae SW, Sohn JH, Park CH. High expression of Urokinase-type plasminogen activator is associated with lymph node metastasis of invasive ductal carcinoma of the breast. J Breast Cancer. 2016;19(2):156–62.
3. Dovnik NF, Takac I. Prognostic significance of uPA/PAI-1 level, HER2 status, and traditional histologic factors for survival in node-negative breast cancer patients. Radiol Oncol. 2017;51(1):65–73.
4. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Krüger A, Kiechle M, Jänicke F, Schmitt M, Foekens JA. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). Cancer Res. 2002;62(16):4617–22.
5. Jevric M, Matic IZ, Krivokuca AM, Djordjic-Crnogorac MJ, Besu I, Damjanovic AB, Brankovic-Magic MV, Milovanovic ZM, Gavrilovic D, Susnjar SV, Kisic-Tepavcevic DB, Stanojkovic TP. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. BMC CANCER, (2019), vol. 19 br., str.-

uPA и PAI-1: прогностички фактори раног карцинома дојке

Марија Ђорђић Црногорац

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Систем активатора плазминогена (енгл. *plasminogen activator*, PA) је ванћелијски протеолитички ензимски систем повезан са различитим патолошким стањима. Показано је да су нивои експресије компонената PA система, урокиназни активатор плазминогена (енгл. *urokinase-type plasminogen activator*, uPA) и инхибитор активатора плазминогена 1 (енгл. *plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1), измењени код појединих малигних обољења. Стога ови протеини представљају идеалне дијагностичке и прогностичке

маркере за смањење морбидитета повезаног са канцером. uPA и PAI-1 су идентификовани као независни прогностички фактори код пацијената са карциномом дојке. С обзиром да је повишен ниво ових протеина у туморском ткиву повезан са великим ризиком од рецидива, адјувантна хемиотерапија би била од значајне користи за ове пацијенте са карциномом дојке. ELISA (енгл. *enzyme linked immunosorbent assay*) је за сада једини валидирани тест за квантификацију нивоа uPA и PAI-1 у ткиву тумора дојке.

У спроведеној студији користили смо FEMTELLE® uPA/PAI-1 ELISA подржан од стране Америчког друштва за клиничку онкологију (енгл. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) као поуздани предиктор вероватноће појаве рецидива код оболелих жена. Одређивање нивоа uPA и PAI-1 у туморском ткиву ELISA-ом потврђено је да ови протеини имају утицај на исход болести код пацијенткиња са раним, нодус негативним, ХР-позитивним / ХЕР2-негативним карциномом дојке леченим адјувантном ендокрином терапијом. Наше истраживање је показало да пацијенткиње са ниским интратуморским нивоом uPA и PAI-1 имају бољу прогнозу у поређењу са пацијенткињама код којих су нивои uPA и PAI-1 туморског ткива виши од стандардних референтних вредности. Високи нивои ових маркера показали су повезаност са агресивношћу тумора. Такође, показано је да је висока концентрација uPA у туморском ткиву у вези са високом концентрацијом PAI-1 код карцинома дојке, што указује на позитивну корелацију између нивоа ова два маркера. Пацијенткиње са интратуморском концентрацијом uPA и PAI-1 које су биле више од стандардних референтних вредности 3 ng/mg протеина и 14 ng/mg протеина, имале су значајно смањено укупно преживљавање (енгл. *overall survival*, OS), док је преживљавање без знакова болести (енгл. *disease free survival*, DFS) значајно било смањено само код пацијенаткиња са вишим нивоом туморског uPA. Анализом најбољих граничних вредности за uPA и PAI-1 методом ROC (енгл. *Receiver Operating Characteristic*) криве добијене су веће вредности од стандардних, и то 5,65 ng/mg за uPA и 27,10 ng/mg за PAI-1. Користећи ове граничне вредности, показано је да су пацијенткиње са нивоом uPA и PAI-1 у туморском ткиву нижим од 5,65 ng/mg и 27,10 ng/mg, имале значајно веће OS, DFS и преживљавање без догађаја (енгл. *event-free survival*, EFS). Ове референтне вредности показале су поузданији дискриминациони потенцијал за поделу пацијената у подгрупе са бољим и лошијим исходом болести. Наши резултати потврђују предности примене FEMTELLE® uPA/PAI-1 ELISA у рутинској клиничкој пракси и показују да овај тест може помоћи лекарима да усмере третман својих пацијената.

Кључне речи: uPA, PAI-1, рани карцином дојке, прогностички фактори

Детекција минималне резидуалне болести у леукемијама и лимфомима: мењамо ли дефиницију и концепт?

Бојана Цикота-Алексић

Институт за медицинска истраживања, Војномедицинска академија, Београд, Србија

Појам минимална резидуална болест (МРБ) означава ниво болести који се детектује осетљивим лабораторијским техникама попут проточне цитофлуориметрије или ланчане реакције полимеризације (*PCR*). Овај термин се, пре свега, односи на малигне ћелије које су заостале после индукционе хемиотерапије. Основни циљ детекције МРБ је да разликујемо болеснике који су добро реаговали на примењену терапију и који би могли бити „поштеђени" даљег лечења, од оних којима треба наставити или интезивирати терапију како би се смањила вероватноћа релапса. У развијеним земљама су детекција и квантификација МРБ постале део рутинске клиничке праксе у лечењу готово свих акутних лимфобластних леукемија (*ALL*) у дечјем узрасту и већине адултних *ALL*. Важност тестирања МРБ је доказана не само за болеснике са *ALL*, већ и за оне са хроничном лимфоцитном леукемијом, разним хистолошким ентитетима нехочкинских лимфома и мултиплим мијеломом.

У највећем броју студија које се односе на адултну ALL, МРБ се квантификује на крају индукције и/или током ране консолидације. Студије су показале да у оба случаја МРБ представља снажан, независтан прогностички параметар. Такође, највећи ризик за релапс имају болесници код којих је ниво МРБ након индукције $\geq 10^4$.

Да би се прецизно дефинисале групе ризика на основу МРБ-а, потребно је да методе које се користе за њену детекцију имају осетљивост од најмање 10^{-4} до 10^{-5}. До сада су у највећем броју клиничких истраживања МРБ коришћене методе које се заснивају на *PCR*-у, најчешће *Real time* (*RQ*) квантитативни *PCR*, а најчешћи су таргети који су били реаранжирани *IG* или *TCR* гени. Оваквим приступом се постиже осетљивост од 10^{-4} до 10^{-6}, а метода се може применити на више од 95% свих лимфоцитних малигнитета. Међутим, такво тестирање се изводи само у ограниченом броју лабораторија које су углавном повезане за компаније.

Клинички значај процене МРБ намеће потребу за побољшањем квантитативних приступа. Ово предавање ће обухватити преглед метода за квантитативну анализу МРБ, упутства за узорковање, као и препоруке за

терапијске одлуке у различитим хематолошким малигнитетима (акутној и хроничној леукемији, лимфомима, мултиплом мијелому).

Кључне речи: минимална резидуална болест, леукемија, лимфом, мултипли мијелом, квантитативни *PCR*

Detection of minimal residual disease in leukemia and lymphoma: are we changing definition and concept?

Bojana Cikota-Aleksić

Institute of medical research, Military medical academy, Belgrade, Serbia

Minimal residual disease (MRD) refers to low-level disease detected by sensitive laboratory techniques , such as flow cytometry and polymerase chain reaction (PCR). The term is used to describe residual disease after induction chemotherapy. The main goal of MRD testing is to distinguish between patients who respond well to therapy and thus should be spared further therapy from those in whom therapy should be continued or intensified to minimize the likelihood of relapse. In Western countries, detection and quantification of MRD has become routine clinical practice in frontline treatment of virtually all childhood and in many adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. The importance of MRD testing has been demonstrated not only in ALL, but also in other hematologic malignancies, such as chronic lymphocitic leukemia, lymphoma and multiple myeloma.

The majority of studies on adult ALL measured MRD after end of induction and/or during early consolidation. In addition, all studies confirmed the strong and independent prognostic impact of MRD. A higher specific hazard of relapse was independently associated with postinductional MRD level ≥10-4.

Intensive debate about the sensitivity of MRD techniques imposed the need that MRD technologies should aim for 10-4 to 10-5 to define the MRD-based risk groups accurately. Thus far, most European clinical trials use PCR-based MRD techniques, such as real-time quantitative (RQ) PCR of rearranged IG or TCR genes. This approach reaches sensitivity of 10-4-10-6(depending on amounts of DNA analyzed) and can be applied in >95% of all lymphoid malignancies. However, the testing is available in the limited number of laboratories, mainly centralised in the companies. The clinical significance of MRD assessment imposes the need for the improvement of quantitative MRD approaches.

The lecture will include overwiev of methods for quantitative MRD analysis, instructions for sampling and recomendations for therapeutic decisions in different hematological malignancies (acute and chronic leukemias, lymphoma and multiple myeloma).

Key words: minimal residual disease, leukemia, lymphoma, multiple myeloma, quantitative PCR

ШТЕТНЕ ГЕРМИНАТИВНЕ МУТАЦИЈЕ И ЊИХОВ ЗНАЧАЈ ЗА КЛИНИЧКУ ПРАКСУ

GERMLINE MUTATIONS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

BRCA1/2 mutations and beyond
Marc Tischkowitz 153

Герминативне мутације код пацијената са малигним туморима дојке и јајника лечених у ИОРС-у
Ана Кривокућа 154

Germline mutations in breast and ovarian cancers – Serbian experience
Ana Krivokuca 156

Млада пацијенткиња са раним карциномом дојке и ПАЛБ2 мутацијом
Ивана Божовић-Спасојевић, Снежана Шушњар 157

Young early breast cancer patient with PALB2 mutation
Ivana Bozovic Spasojevic, Snezana Susnjar 159

BRCA1/2 mutations and beyond

Marc Tischkowitz

Department of Medical Genetics, University of Cambridge

High-throughput sequencing of a number of genes (via targeted next-generation sequencing) at a declining cost is rapidly replacing sequential testing of single genes in both public and commercial service laboratories. The use of large multi-gene disease-targeted panels is a cost-effective approach, also allowing incorporation of our improved understanding of the genetic architecture of disease. Germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes remain the most important cause of familial forms of breast and ovarian cancer. Identification of a deleterious BRCA1/2 variant within a family has profound implications in risk management, including enhanced surveillance, prophylactic surgery and chemoprevention options. However, in many families with a strong history of breast and/or ovarian cancer, BRCA1/2 testing does not identify a causative mutation.

Since the discovery of the BRCA1 and BRCA2 genes in the mid-1990s, numerous other susceptibility genes for breast or ovarian cancer have been identified. Rare mutations in CDH1, PTEN, STK11 and TP53 genes, associated with hereditary diffuse gastric cancer, Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome and Li Fraumeni syndrome, respectively, can confer a high risk of breast cancer. Besides these, intermediate breast cancer risk genes, such as ATM, CHEK2, and PALB2, have been identified. These genetic discoveries have occurred alongside major advances in sequencing technology that has led to the introduction in the clinic of simultaneous testing of panels of selected multiple genes for hereditary breast and ovarian cancer predisposition. In theory, panel testing for hereditary breast and ovarian cancer allows for a more comprehensive risk assessment, incorporating up-to-date knowledge

on risk variants. Moreover, it may allow risk stratification in individuals who would not otherwise meet traditional testing criteria based on prior syndrome-focused approaches. However, panel testing is not without its limitations, including interpretation of results and subsequent risk management, especially in the absence of consensus guidelines.

This presentation will provide an update on BRCA1/2 and highlight some of the pitfalls of panel testing. Cancer risks associated with these genes will be illustrated using examples such as *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *TP53*. Clinical management of mutation carriers will be discussed and some of the key current controversies in genetic testing and management will be addressed.

Key words: BRCA1/2, cancer genetics, hereditary cancers, germline mutations

Герминативне мутације код пацијената са малигним туморима дојке и јајника лечених у ИОРС-у

Ана Кривокућа

Институт за онкологију и радиологију Србије

Карциком дојке чини 25% случајева свих карцинома код жена. Иако се најчешће јавља по принципу случајности- спорадично, 5-10% свих карцинома дојке спада у групу која се назива наследни карцином дојке. Наследни карцином дојке се најчешће карактерише великим бројем случајева карцинома (дојке и/или јајника) у породици, настанком болести раније у животу, мултиплим примарним карциномима, као и билатералним и мултифокалним карциномима. 20-30% случајева наследног карцинома дојке повезано је са постојањем штетних мутација у високо ризичним генима *BRCA1* и *BRCA2*. Чињеница да *BRCA* гени нису успели да опишу наследну предиспозицију код великог броја високо ризичних породица указала је на то да постоје додатни фактори који такође доприносе настанку болести. Напредак нових технологија је помогао у бољем разумевању наследне компоненте у крациномима и скренуо пажњу на велики број ново откривених генских варијанти које носе нижи ризик за оболевање. Поред детекције наследне предиспозиције генетичко тестирање отвара врата прецизној медицини и индивидуалном приступу и лечењу пацијената са малигним болестима. Пример за то је лечење карцинома јајника где је велики напредак учињен открићем посебне класе лекова који се зову *PARP*

инхибитори. Развој нових технологија показао је да од свих серозних карцинома јајника, невезано за постојање породичне историје болести, чак више од 20% има герминативне мутације у *BRCA1/2* генима. 2005. године објављено је да комбиновање *PARP* инхибитора и ћелија које су *BRCA* дефицијентне узрокује смрт ћелије специфичним механизмом који је убрзо постао познат као механизам синтетске леталности. Поред директног клиничког импакта које генетичко тестирање има у смислу процене ризика и одабира терапије, утврђивање популационо специфичних генетичких варијанти је значајно са становишта популационе генетике јер су мутације основа генетичке варијабилности популација и еволутивних промена.

Од маја 2016. године од када смо увели нову технологију секвенцирања до септембра 2019. године, на Институту за онкологију и радиологију Србије тестирано је 545 пацијената на присуство мутација у панелу од 19 гена препоручених од стране *National comprenhensive cancer network*-а. Једну групу чинили су пацијенти са сумњом на наследни карцином дојке (n=324) а другу групу су чинили пацијенти са карциномом јајника (n=221) који су од стране клиничких лекара упућивани на тестирање у циљу одабира терапије. Анализа је урађена технологијом нове генерације секвенцирања на *MiSeq* систему (*Illumina*). Добијени резултати обрађени су биоинформатичким софтверима и урађена је биолошка и клиничка интерпретација генетичких варијанти. Највећи број штетних генетичких варијанти детектован је у *BRCA1* (55/545-10%), *BRCA2* (20/545- 3,7%), *CHEK2* (15/545-2,7%) и *PALB2* (12/545- 2,2%) генима. Штетне мутације су пронађене и у *ATM* (6/545-1,1%), *NBN* (7/545- 1,3%), *RAD51C* (4/545-0,7%), *BRIP1* (2/545-0,4%) и *TP53* (1/545-0,18%). Варијанте непознатог клиничког значаја (класа 3) пронађене су у *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PMS2*, *NBN* и *PALB2* генима.

Нова технологија секвенцирања смањила је цену генетичког тестирања и омогућила већи приступ генетичком тестирању и генетичком саветовању. Наши резултати указују на значај тестирања ширег панела гена у одређивању наследне предиспозиције за карцином дојке и јајника као и одабира пацијената за лечење циљаним биолошким лековима. Такође, наши резултати указују на то да би испитаницима пореклом из Србије свакако требало понудити шири панел гена у циљу прецизнијег дефинисања наследне предиспозиције.

Кључне речи: герминативне мутације, генетичко тестирање, карцином дојке, карцином јајника

Germline mutations in breast and ovarian cancers – Serbian experience

Ana Krivokuca

Institute for oncology and radiology of Serbia

Hereditary breast cancer makes 5-10% of all breast cancer cases. It can be recognized by a number of cancer cases in a family (breast and/or ovarian), early onset of cancers (before the age of 50), multiple primary cancers as well as bilateral and multifocal carcinomas. 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 because 20-30% of hereditary breast cancers carry pathogenic mutation in these tumor suppressor genes. 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 hereditary 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 defining hereditary predisposition, genetic testing opened a new door to precision medicine and individualized approach in cancer treatments. One of the examples is ovarian cancer where large impact on disease treatment happened when PARP inhibitors were discovered. Large genome studies showed that more than 20% of high grade serous ovarian cancers harbor *BRCA1/2* germline mutations. In 2005 it was reported that PARP inhibitors combined with *BRCA* deficient cells induce cell death by synthetic lethality which makes them perfect candidates for new cancer therapeutics. 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 when we started performing next generation sequencing (NGS) at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia, 545 breast and ovarian cancer patients have been tested for the presence of mutations in 19 gene panel (genes recommended by NCCN). One group comprised of patients with hereditary disease (n=324) and the second group included ovarian cancer patients (n=221) that were sent by medical doctors with the aim to find those that are eligible for PARP inhibitor treatment. NGS was performed on MiSeq Se-

quencing System (Illumina), clinical 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 following ACMG guidelines. As expected, the majority of the pathogenic mutations were in known *BRCA1*(10%), *BRCA2*(3.7%), *CHEK2*(2.7%) and *PALB2*(2.2%). However, pathogenic mutations were also detected in *ATM*(1.1%), *NBN*(1.3%), *RAD51C*(0,7%), *BRIP1*(0,4%), and *TP53*(0,18%). Variants of unclassified significance (VUS) were detected in *BRCA1, BRCA2, ATM, PMS2, NBN* and *PALB2*.

New genomic technologies have made genetic testing more affordable and more accessible to the developing countries. Our results show the importance of larger gene panel testing both in terms of defining hereditary predisposition and finding patients that will benefit from new targeted therapies. 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.

Keywords: germline mutations, genetic testing, breast cancer, ovarian cancer

Literature:

1. Krivokuca A, Boljevic I, Jovandic S, Magic Z, Mandic A, Tomasevic Z, Brankovic-Magic M. Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. J Hum Genet. 2019; 64(4):281-290.
2. Krivokuca A, Dragos VS, Stamatovic Lj et al. Novel BRCA1 splice-site mutation in ovarian cancer patients of Slavic origin. Fam Cancer. 2018;17(2):179-185.
3. Ponder BA, Antoniou A, Dunning A, Easton DF, Pharoah PD. Polygenic inherited predisposition to breast cancer. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2005;70:35-41.
4. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. Biomed Res Int. 2013;2013:747318.
5. Mackay J, Szecsei CM. Genetic counseling for hereditary predisposition to ovarian and breast cancer. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii334-8.

Млада пацијенткиња са раним карциномом дојке и ПАЛБ2 мутацијом

Ивана Божовић-Спасојевић, Снежана Шушњар

Институт за онкологију и радиологију Србије

Приказујемо младу пацијенткињу којој је дијагностикован рак дојке у 27. години. Учињена је иглена биопсија десне дојке и хистопатологијом (ХП)

је откривен дуктални инвазивни карцином, градуса 2. Клинички је стажирана као T1N0M0. Учињена је субкутана мастектомија са примарном реконструкцијом десне дојке и урађена је сентинел лимфнод биопсија десне аксиле због мултифокалности лезије виђене на нуклеарној магнетној резонанци дојке. ХП након операције је показао 4 инвазивна дуктална карцинома (ТУ1-10х8мм, Т2-7х7мм, ТУ3-5х3мм, ТУ4-1х1мм) градуса 2, без захватања лимфних чворова. Имунохистохемија је извршена на највећем тумору (ТУ1) и показала је ЕР 6 (60%), ПР 7 (50%), ХЕР2: 1+, Ки-67 45%. Постављена је дијагноза карцинома дојке Луминал Б сличном. Лечена је адјувантном хемотерапијом, 6 циклуса ФАЦ-а и наставила са хормонотерапијом: ЛХРХ аналогом плус тамоксифеном до 5 година. Пацијенткиња је имала позитивну породичну анамнезу за малигне болести; мајци је дијагностикован рак дојке у доби од 44 године, а деди по мајци је дијагностикован рак плућа у доби од 65 година. Током лечења на онколошком институту, пацијенткиња је упућена на генетско тестирање и саветовање заједно са мајком. Процена ризика за обе, мајку и ћерку, извршена је коришћењем програма БРЦАПРО и програма БОАДИЦЕА. Обе анализе су показале да и мајка и ћерка имају ризик за карцином дојке већи од 15% и због тога је урађено генетско тестирање са панелом од 19 гена. Анализа је рађена коришћењем секвенцирања следеће генерације (НГС) и штетна мутација (делеција 2 нуклеобазе аденин и гванин на кодирајућем подручју гена) потврђена је са Сангер секвенцирањем. Пацијентица је потом обавила консултације са надлежним онколозима и донета је одлука да се изврши субкутана мастектомија контралатералне дојке уз примарну реконструкцију (интервенција је рађена у приватној болници). Пацијенткиња је на последњој контроли добро и без релапса болести.

Информације које су тренутно доступне о прогнози карцинома дојке код пацијената који су носиоци ПАЛБ2 мутације још увек не могу да омогуће посебне препоруке за превенцију и лечење, посебно у погледу превентивних оперативних захвата. Међутим, треба препоручити пажљиве контроле ових пацијената користећи тренутно доступне технике. Ризик од карцинома дојке за носиоце ПАЛБ2 мутације, чак и у одсуству позитивне породичне анамнезе, може бити класификован као висок према разним смерницама. Овај ниво ризика може оправдати додавање ПАЛБ2 гена на панел генетичког тестирања заједно са БРЦА1 и БРЦА2 (1,2).

Young early breast cancer patient with PALB2 mutation

Ivana Bozovic Spasojevic, Snezana Susnjar

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

We present young patient, diagnosed with breast cancer at the age of 27. Core needle biopsy of the right breast was done and histopathology (HP) revealed ductal invasive carcinoma, grade 2. She was clinicaly staged as T1N0M0. Subcutaneous mastectomy with primary reconstruction of the right breast was done with SLNB of the right axilla due to the lesion multifocality on MRI of the breast. HP after surgery showed 4 invasive ductal carcinomas (TU1-10x8mm, T2-7x7mm, TU3-5x3mm, TU4-1x1mm) grade 2, without lymph node involvement. Immunohistochemistry (IHC) was done on the largest TU1: ER 6(60%), PR 7(50%), HER2:1+, Ki-67 45%. She was diagnosed with Luminal B breast cancer. She was treated with adjuvant chemotherapy 6 cycles of FAC and she continued with hormonotherapy: LHRH analog plus tamoxifen for 5 years. Her family history was positive, mother was diagnosed with breast cancer at the age of 44, and grandfather was diagnosed with lung cancer at the age of 65. During her treatment at the Institute for Oncology she was referred to genetic testing and counselling with her mother. Risk assessment for both, mother and daughter, was done by using BRCAPRO programom i BOADICEA programom. Both analysis have shown that they have risk higher than 15% and then genetic testing with panel of 19 genes was done. Analysis was done by using next generation sequensing (NGS) and deleterioud mutation (deletion of 2 nucleobases adenine and guanine on coding area of gene) was confirmed with Sanger sequencing. Patient had consultations with medical oncologists and surgeon and decision was to perform subcutaneous mastectomy of the contralateral breast with primary reconstruction (private hospital). She is currently on regular follow up and without evidence of relapse.

The information currently available on prognosis of breast cancer in *PALB2* carriers does not seem mature enough to prompt specific prevention and treatment recommendations, particularly with respect to preventive surgery. Careful breast surveillance should, however, be recommended, using currently available techniques. The breast-cancer risk for a *PALB2* mutation carrier, even in the absence of a family history of breast cancer, would be classified as high according to various guidelines. This level of risk may justify adding *PALB2* to genetic testing for *BRCA1* and *BRCA2* (1,2).

References

1. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group Amy Taylor, Angela F Brady, Ian M Frayling Helen Hanson, Marc Tischkowitz, Clare Turnbull, Lucy Side, on behalf of the UK Cancer Genetics Group (UK-CGG)Taylor et al JMG 2018, Singer et al EJC 2019
2. Rare Germline Mutations in PALB2 and Breast Cancer Risk: A Population-Based Study Marc Tischkowitz, Marinela Capanu, Nelly Sabbaghian, Lili Li, Xiaolin Liang, Maxime P. Vallée, Sean Tavtigian, Patrick Concannon, William D. Foulkes, Leslie Bernstein, The WECARE Study Collaborative Group, Jonine L. Bernstein, and Colin B.Begg, Hum Mutat. 2012 April ; 33(4): 674–680. doi:10.1002/humu.22022.

АКТУЕЛНОСТИ У ГИНЕКОЛОШКОЈ ОНКОЛОГИЈИ
NOVELTIES IN GYNECOLOGICAL ONCOLOGY

Fertility sparing хирургија код раног стадијума карцинома грлића материце / Fertility sparing surgery in early stage cervical cancer
Александар Стефановић 163

Циторедуктивна хирургија код карцинома јајника – искуство ИОРС-а / Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma – IORS experience
Петар Радловић, Срђан Николић, Александар Ћетковић, Вишња Галогажа, Стефан Јоксимовић, Немања Вујић 165

Утицај тамоксифена на ендометријум – важеће препоруке за праћење пременопаузних и постменопаузних пацијенткиња
Аљоша Мандић 166

Нови терапијски модалитети код карцинома ендометријума
Маријана Миловић-Ковачевић 170

New therapeutic modalities in endometrial carcinoma
Marijana Milovic-Kovacevic 171

PARP инхибитори у лечењу карцинома јајника / PARP inhibitors in the ovarian cancer treatment
Suzana Vasovic 173

Fertility sparing хирургија код раног стадијума карцинома грлића материце
Fertility sparing surgery in early stage cervical cancer

Александар Стефановић

Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија

Готово једна трећина карцинома грлића материце се дијагностикује код пацијенткиња млађих од 40 година (1). У развијеним земљама је присутан тренд одлагања материнства, што гинеколога доводи у незгодну позицију у случају дијагностике карцинома грлића код пацијенткиња које нису остариле репродукцију. Обзиром на далекосежне последице на квалитет живота које са собом носи стандардни радикални хируршки приступ у новије време се у селектованим случајевима може применити и поштедни приступ, у првом реду у циљу очувања репродуктивне способности, али такође и у циљу смањења морбидитета који прате радикалне процедуре.

Према препорукама Европског удружења гинеколошке онкологије (*ESGO*), први корак код поштедног, фертилиту-спаринг третмана је консултација субспецијалисте за фертилитет у циљу реалног сагледавања могућности за остварење репродукције након оперативног лечења. Прогностички фактори, клиничко стадирање и преоперативна обрада се не разликује у односу на стандардни приступ. Поштедни приступ је резервисан за пацијенткиње са добрим прогностичким параметрима (тумор промера до 2 цм, негативна лимфоваскуларна стромална инвазија, инвазија унутрашње трећине строме цервикса) и уобичајеним хистолошким типовима (сквамоцелуларни и аденокарцином) (2). Циљ поштедне хирургије је ресекција цервикалног тумора са чистим ресекционим линијама и очуваним горњим делом цервикса, што је неопходан предуслов за успешну реализацију трудноће.

У зависности од стадијума болести терапијски модалитети су конизација, ампутација грлића или радикална трахелектомија. Наведене процедуре се у зависности од стадијума болести комбинују са пелвичном лимфаденектомијом. Конизација или ампутација грлића је уобичајени терапијски поступак код карцинома стадијума IA1 или IA2, без лимфоваскуларне инвазије. Употреба конизације у вишим стадијумима болести је контраверзна, јер се овим захватом штеде параметрија и оставља значајан део цервикалне строме, што повећава ризик од рецидива болести (3). Уколико се конизација изводи електро омчицом треба имати у виду термичко оштећење ексцидираног ткива што може отежати интерпретацију линија ресекције. Уколико се будућим студијама потврди онколошка безбедност конизације, ово би могла бити препоручена метода за пацијенткиње које желе очувати фертилну способност, јер је стопа опстетричких компликација мања у односу на трахелектомију.

У стадијумима IA1 и IA2 са присутном лимфоваскуларном стромалном инвазијом, као и код пацијенткиња у стадијуму IB1 са тумором промера до 2 цм у највећем дијаметру и без обзира на присуство или одсуство лимфоваскуларне стромалне инвазије, препоручени поштедни поступак је радикална трахелектомија са пелвичном лимфаденектомијом.. Радикална трахелектомија подразумева уклањање грлића материце са параметријама и делом вагине, и изводи се вагиналним или абдоминалним приступом. Вагинални приступ је мање радикалан у смислу ресекције параметрија, али је праћен већом стопом остварених трудноћа (4). Предуслов за извођење ове процедуре је могућност интраоперативне ex tempore анализе, јер се у случају позитивне нодалне болести од процедуре одустаје.

Трудноће настале након наведених конзервативних третмана се сматрају високоризичним, што значи да се контрола трудноће и планирање порођаја обављају у специјализованим центрима.

Радикална трахелектомија представља рационалну алтернативу стандардном, радикалном хируршком захвату која има за циљ очување фертилне способности пацијенткиње. У циљу даљег смањења радикалности, потребне су нове и поуздане студије које ће проценити улогу конизације или просте трахелектомије, уз потенцијално редефинисање стандарда за третман раних стадијума цервикалног канцера.

Литература

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136(5): E359-86.

2. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. Virchows Arch. 2018; 472(6): 919-936.
3. Shepherd JH. Cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012; 26(3):293-309
4. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. Fertil Steril. 2016 Oct;106(5):1195-1211.

Циторедуктивна хирургија код карцинома јајника – искуство ИОРС-а
Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma – IORS experience

Петар Радловић, Срђан Николић, Александар Ћетковић, Вишња Галогажа, Стефан Јоксимовић, Немања Вујић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија[1]

Карцином јајника се код око 70% пацијенткиња дијагностикује у узнапредовалим стадијумима болести. За ову болест не постоје специфични симптоми, као ни ефикасан скрининг којим би се болест открила у раној фази и на тај начин ефикасно лечила. То је разлог зашто овај тумор има најмање петогодишње преживљавање од свих гинеколошких малигнитета. Независни прогностички фактори за карцином јајника су стадијум болести, осетљивост на хемиотерапију, опште стање пацијенткиње и величина резидуалног тумора након спроведене циторедуктивне хирургије. Можемо утицати само на последњи прогностички фактор тј. урадити оптималну циторедуктивну хирургију, док на остале факторе не можемо утицати.

На основу досадашњих студија, најбоље преживљавање имају пацијенткиње код којих је урађена комплетна циторедуктивна хирургија тј. хирургија без заостале видљиве макроскопске болести након операције. Данас се сматра да је током хирургије потребно у целости уклонити макроскопски видљиве туморске промене. Да би се заиста постигао такав ефекат код великог броја пацијенткиња је неопходно да се током хирургије осим хистеректомије, обостране аднексектомије и оментектомије спроведе и перитонеална хирургија (пелвична перитонектомија, перитонектомија дијафрагме као и других сегмената абдомена), уз ресекцију

сегмената танког и дебелог црева, спленектомију и друге неопходне оперативне процедуре на органима карлице и абдомена.

Обзиром да карцином јајника некада даје дифузну дисеминацију по свим трбушним органима, код једног броја пацијенаткиња уклањање свих ових промена није могуће, већ се лечење започиње применом хемиотерапије, а након три или четири циклуса терапије се разматра одложена циторедуктивна хирургија. На основу до сада спроведених студија фазе III, преживљавање је исто код пацијенткиња код којих је урађена примарна циторедуктивна хирургија и оних код којих је урађена циторедуктивна хирургија након хемиоретапије уз напомену да су компликације лечења у другој групи мање. Ипак, примарна циторедуктивна хирургија се спроводи увек када је то могуће и представља преферабилан приступ, а одложена циторедуктивна хирургија се спроводи само када није могуће урадити оптималну примарну циторедукцију, уколико је опште стање пацијенткиње нарушено, или ако је примарна циторедуктивна хирургија мутилантна и нарушава квалитет живота. Током циторедуктивне хирургије се рутински не уклаљају ретроперитонеални лимфни чворови осим уколико они нису увећани и уколико је урађена оптимална циторедукција. У тим околностима дисекција лимфних чворова доноси корист у преживљавању.

Примена загрејане интраперитонеалне хемиотерапије (HIPEC) се спроводи након урађене оптималне циторедуктивне хирургије. Студије фазе III показују јасан бенефит у преживљавању код пацијенткиња код којих је рађена циторедуктивна хирургија уз примену загрејане интраперитонеалне хемиотерапије, након спроведене неадјувантне хемиотерапије.

Кључне речи: карцином јајника, циторедуктивна хирургија.

Утицај тамоксифена на ендометријум – важеће препоруке за праћење пременопаузних и постменопаузних пацијенткиња

Аљоша Мандић

Институт за онкологију Војводине

Тамоксифен је нестероидни антиестроген који се примењује од 1970. код пацијенткиња са карциномом дојке. Међутим, поред антситрогенског ефекта на дојку, тамоксифен и његови деривати имају средње јак естрогенски

ефекат и на ендометријум. Осамдесетих гоина прошлог века неколико предклиничких студија су указале на агонистички ефекат тамоксифена на ендометријум. Satyaswaroop и сар. су трансплантирали естроген-позитивне и естроген-негативне хумане ћелијске линије карцинома ендометријума на лабораторијског миша и проматраали су ефекат тамоксифена и 17 бета естрадиола на раст тумора. Иако је естроген-негативни тумор растао брже, није било разлика у расту обе групе у односу на контролу. Примећен је бржи раст код естроген-позитивног тумора ендометријума третираног тамоксифеном у поређењу са контролама (1). Killackey Mai и сар. 1985. године су пријавили прва три случаја карцинома ендометријума код пацијенктиња третитаних са Тамоксифеном (2). Даље праћење у клиничким студијама дало је назнаку потенцијалног повећаног ризика за развој карцинома ендометријума код пацијенктиња третираних Тамоксифеном, RR=4,01, али већина студија се базирала на третману постменопаузалних жена (3). Кумулативни ризик за ендометријални карцином код пацијенктиња на терапији Тамоксифеном у трајању од 5 година је 1,6%, а коришћење Тамоксифена у трајању од 5 до 14 година повећава ризик на 3,1% (4). Иако је већина студија међу укљученим пацијенткињама имала постменопаузалне пацијенткиње, веома је важно проматрање ефекта Тамоксифена код пременопаузалних жена са још увек активном функцијом јајника, а самим тиме активним ендометријумом и посматрање утицаја Тамоксифена у овој групи пацијенткиња. Око 11% пацијенткиња са карциномом дојке се дијагностикује пре 45 године живота и већина ових пацијенткиња су хормон рецептор позитивне; од којих 51,4% код пацијенткиња пре 35 године; 67,7% код пацијенткиња између 40-44 године живота (5-8). Данас нема сумње да ова група пацијенткиња има значајан онколошки бенефит од хормонске терапије применом Тамоксифена или ароматаза инхибитора у комбинацији са оваријалном супресијом, као стандард. Ово су потврдиле две велике студије SOFT (eng. Suppression of Ovarian Function Trial) i TEXT (eng. Tamoxifen and Exemestane Trial) (9). Проматрајући споредне ефекте ове терапије код 3066 пацијенткиња у SOFT студији и 2672 у TEXT студији пријављени су нежељени ефекти као што су тромбозе, тромбоемболије, остеопороза и општи гинеколошки постменопаузални симптоми, на које треба скренути пажњу пацијенткињама. Колики је ризик за развој карцинома ендометријума у пременопаузалној групи у односу на постменопаузалну групу можда највише указује студија Ju-Yin Chen и сар. која је обухватила 74.280 пацијенткиња оболелих од карцинома дојке, од којих су 39.411 примале Тамоксифен и 34.869 које нису. Ендометријални карцином је дијагностикован код 222 пацијенткиње; од

којих су 69% биле на терпаији Тамоксифеном и 31% код пацијенткиња које нису користиле Тамоксифен. Инциденција карцинома ендометријума је била 0,39% код пацијенткиња на терапији Тамоксифеном , односно 0,198% код пацијенткиња које нису користиле Тамоксфен. Логистичком регресивном анализом демонстриран је повећан ризик за развој карцинома ендометријума (OR 4,08) за пацијенткиње изнад 35 година живота у односу на млађу животну доб (10). У ревијалном приказу Amye J. Tevaarwerk и сар. која је приказала студије хормонске терапије код пременопаузалних пацијенткиња, хормон рецептор позитивних, приказани су и споредни ефекти при чему износим само дијагностикован карцином ендометријума у односу на контролну групу (11):

1. ABCSG студија: није пријављен
2. SOFT : није пријављен
3. SOFT/TEXT: 0,2% у групи Там и оваријална супресија vs. Аи и ов.супр; 0,1%
4. E-3193: није пријављен
5. ATLAS: RR : 1,74 Там група
6. aTTom : RR: 2,20 Там група

У анализи Кохранове базе података podataka (eng. the Cochrane Central Register of Controlled Trials and National Library of Medicine) у периоду, од јануара 1970. до децембра 2010. аутори су презентовали да је ризик од карцинома ендометријума, дубоке венске тромбозе и плућне емболије нижи код пацијенткиња испод 50 година живота које узимају Тамоксифен у терапији карцинома дојке (12). Проматрајући значај онколошког бенефита код примене Тамоксифена у адјувантном третману пацијенткиња са карциномом дојке, естроген рецептор позитивних, а са друге стране веома ниске инциденције карцинома ендометријума , 2-3/1000 жена које узимају или су узимале Тамоксифен, за сада нема доказа који подржавају активно чешће гинеколошко испитивање асимптоматских пацијенткиња и пацијенткиња које нису високог ризика за развој карцинома ендометријума (13). У препорукама Краљевског Аустралијанског и Ново Зеландског колеџа гинекологије и обстетрицие стоји:

1. Све пацијенткиње које примају Тамоксифен требају бити информисане о потенцијалним споредним ефектима уз посебни нагласак на постменопаузалне пацијенткиње и ризик за развој карцинома ендометријума; RR=4,01.
2. Примена Тамоџифена и утицај на оваријалну функцију уз појаву крварења код пременопаузалних пацијенткиња је непознат. Ипак пацијенткиње са необјашњеним гинеколошким симптомима, или познавајући

постојање ризика за хередитарне гинеколошке малигнитете неопходно је предходно испитати.

3. Непозната неправилна гинеколошка крварење треба гинеколошки испитати.
4. Рутински скрининг асимптоматских пацијенткиња користећи ултразвук или биопсије није препорука.
5. Уколико је ултразвук индикован, препоручује се вагинални приступ уз преглед од стране искусног дијагностичара (гинеколог/радиолог) јер интерпретација налаза може бити отежана.
6. Примена хормонске спирале смањује ризик за развој полипа или хиперплазије, али ипак постоји ризик за пораст учесталости појаве абнормалног вагиналног краврења, а ризик за повратак болести није дефинисан у односу на гестагенску компоненту спирале. Сличне су препоруке Америчког Колеџа за гинекологију и опстетрицију са посебним осврtом на постменопаузалне пацијенткиње и пацијенткиње које су пре терапије у историји болести имали патолошке промене на ендометријуму (14). Као најчешће методе за праћење стања ендометријума у гинеколошкој пракси се користи; вагинални ултразвук, хистеросонографија, колор доплер и хистероскопија као основне дијагностичке процедуре у детекцији промена на ендометријуму (полипа, хиперплазије и карцинома), међутим свака метода има своје лимите и веома је важна њихова интерпретација код постменопаузалних у односу на пременопаузалне пацијенткиње (15-16).

Третман младих пацијенткиња са карциномом дојке захтева комплексан, мултидисцлиплинарни приступ, јер ова група пацијенткиња поред примарног третмана карцинома захтева посебне приступе у погледу додатне терапије и у погледу утицаја хормонске терапије на репродуктивно стање пацијенткиња. Посебно осетљива група пацијенткиња је она која размишља о очувању репродуктивне функције и са жељом за рађањем због страха од онколошког исхода и страха од потенцијалног оштећења репродуктивног система. Приступ овим младим пацијенткињама захтева мултидисциплинарну потпору лекара и психоонколога, који су посвећени овим пацијенткињама. Бројна питања у овој сфери нису одговорена, већина резултата се базира на примени хормонске терапије код постменопаузалних жена што захтева додатне биолошке и клиничке, али и генетске студије у овој групи младих пацијенткиња како би се боље објаснили ендокринолошки ефекти, јер досадашње студије указују на разлике између биолошки, ендокринолошки и гинеколошки активне и неактивне групе пацијенткиња оболелих од карцинома дојке.

Нови терапијски модалитети код карцинома ендометријума

Маријана Миловић-Ковачевић

Институт за радилогију и онкологију Србије

Карцином ендометријума је најчешћи гинеколошки карцином у развијеним земљама. Број новоијагностикованих случајева у Европи био је готово 100 000 у 2012. години, са старосном стандардизованом учесталошћу од 13,6 на 100 000 жена. Кумулативни ризик за дијагнозу карцинома ендометријума је 1,71%.

Историјски, карцином ендометријума класификован је у два главна клиничко-патолошка и молекуларна типа: тип 1 је много чешћи ендометриоидни аденокарцином (80% -90%), а тип 2.садржи не-ендометриоидне подтипове као што су серозни, clear cell и недиферентовани карцином, као и карциносарком / малигно-мешовити милеров тумор (10% -20%). Молекуларни подаци који подржавају ову дихотомну класификацију постали су саставна компонента патолошке евалуације, будући да су карциноми 1.типа преференцијално повезани са генетским променама у хиперметилацији ПТЕН, КРАС, ЦТННБ1 и ПИКЗЦА и МЛХ1, док серозни карциноми уобичајено носе мутације ТП53. Међутим, овај дуалистички модел има ограничења јер постоји значајна молекуларна хетерогеност; на пример, 25% карцинома ендометриоида високог степена изражава мутирани ТП53 и понаша се попут серозних карцинома.

Мрежа генетска је значајно побољшала наше разумевање молекуларног пејзажа рака ендометрија, уводећи не две, већ четири молекуларне подврсте укључујући: (а) ПОЛЕ (ултра-мутирани) тумори, (б) микросателитски нестабилни тумори, (в) велики број тумора са копијом са углавном ТП53 мутацијама и (г) преосталом групом без ових промена. Наследни ендометријални аденокарциноми углавном се примећују у породицама са наследним неполипозним карциномом дебелог црева [ХНПЦЦ, Линч синдром (ЛС)]. Већина пацијената са узнапредовалом или рекурентном болешћу биће кандидати за системску палијативну терапију. Избор између хормонског лечења и хемиотерапије ослања се на неколико фактора, укључујући хистопатолошке и клиничке карактеристике појединог пацијента.

Хормонска терапија: који пацијент и када? Хормонска терапија је преферирана фронт системска терапија за пацијенте са туморима позитивним на хормонски рецептор Ер или ПР у недостатку брзо прогресивне болести, јер пружа одличан однос користи / ризика и погодан профил токсич-

ности. Међутим, пацијенти са висцералном дисеминацијом и брзо прогресивном болешћу нису кандидати за хормонску терапију јер то није обично повезано са брзим одговором.

Хемотерапија. Стандард неге је шест циклуса 3-недељног карбоплатина и паклитаксела. Ово се заснива на прелиминарним закључцима рандомизованог испитивања које показује сличну ефикасност и мању токсичност у поређењу са цисплатином / доксорубицин / паклитакселом Ниво доказа: I Снага препоруке: Докази који подржавају употребу друго- линијска хемотерапија након терапије која садржи платину код пацијената са карциномом ендометрија је ограничена, посебно у случајевима када је интервал без третмана после прве линије хемотерапије 6-12 месеци.

Који су најперспективнији циљани агенси и који нацрти студија треба да се користе за процену њихове клиничке користи? ПИЗК / ПТЕН / АКТ / мТОР пут, ПТЕН, РАС-МАПК, ангиогенеза (нарочито ФГФР2 и ВЕГФ / ВЕГФР), ЕР / ПгР и ХРД / МСИ су измењени у карциному ендометријума и њихова релевантност треба да се проучи у клиничким испитивањима са циљаним агенсима.

New therapeutic modalities in endometrial carcinoma

Marijana Milovic-Kovacevic

Institute for Radilogy and Oncology of Serbia

Endometrial cancer is the most common gynaecological cancer in developed countries. The number of newly diagnosed cases in Europe was nearly 100.000 in 2012, with an age standardised incidence of 13.6 per 100.000 women. Cumulative risk for a diagnosis of endometrial cancer is 1.71% .

Historically, endometrial carcinoma has been classified into two main clinicopathological and molecular types: **type I** is the much more common endometrioid adenocarcinoma (80%–90%) and **type II** comprises non-endometrioid subtypes such as serous, clear cell and undifferentiated carcinomas, as well as carcinosarcoma/ malignant-mixed Müllerian tumour (10%–20%). Molecular data in support of this dichotomous classification have become an integral component of pathologic evaluation, as type I carcinomas are preferentially associated with genetic alterations in PTEN, KRAS, CTNNB1 and PIK3CA and MLH1 promoter hypermethylation, whereas serous carcinomas prototypically harbour TP53 mutations. However, this dualistic model has limitations as considerable mo-

lecular heterogeneity exists; for example, 25% of high-grade endometrioid carcinomas express mutated TP53 and behave like serous carcinomas .

Network has significantly improved our understanding of the molecular landscape of endometrial cancer, introducing not two, but **four molecular subtypes including:** (i) POLE (ultra-mutated) tumours, (ii) microsatellite unstable tumours, (iii) copy-number high tumours with mostly TP53 mutations and (iv) remaining group without these alterations. Hereditary endometrial adenocarcinomas are mostly seen in families with hereditary non-polyposis colon cancer [HNPCC, Lynch syndrome (LS)], The majority of patients with advanced or recurrent disease will be candidates for systemic palliative therapy. The choice between hormonal treatment and chemotherapy relies on several factors, including histopathological and clinical features of the individual patient. hormonal therapy: which patient and when?

Hormone therapy is the preferred front-line systemic therapy for patients with hormone receptor-positive grade 1 or 2 tumours in the absence of rapidly progressive disease, as it provides an excellent benefit/risk ratio and convenient toxicity profile. However, patients with visceral involvement and rapidly progressive disease are not candidates for hormone therapy as it is not usually associated with a rapid response.

Chemotherapy. The standard of care is six cycles of 3- weekly carboplatin and paclitaxel. This is based on the preliminary communication of a randomised trial showing similar efficacy and less toxicity compared with cisplatin/doxorubicin/paclitaxel Level of evidence: I Strength of recommendation: A Consensus: 100% yes (34 voters) Evidence supporting the use of second-line chemotherapy after platinum-containing therapy in patients with endometrial cancer is limited, especially in cases where the treatment-free interval following first-line chemotherapy is 6-12 months.

What are the most promising **targeted agents** and which study designs should be used to evaluate their clinical benefit? PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway, PTEN, RAS-MAPK, angiogenesis (especially FGFR2 and VEGF/VEGFR), ER/PgR and HRD/MSI are altered in endometrial cancer and their relevance should be studied in clinical trials with targeted agents.

Reference:

1. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population. aspx (3 April 2015, date last accessed).
2. ACOG. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetriciangynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 106: 413–425.

3. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497: 67–73
4. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 964–978. 178.
5. Miller D, Filiaci V, Fleming G et al. Late-Breaking Abstract 1: randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2012; 125: 771.

PARP инхибитори у лечењу карцинома јајника
PARP inhibitors in the ovarian cancer treatment

Suzana Vasovic

Institute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Epithelial ovarian cancer (EOC) is not the most frequent, but is the most lethal gynecological malignancies. Almost 70% of patients are diagnosed with advanced stage at diagnosis (FIGO stage III and stage IV). The standard treatment approach includes maximal effort-optimal cytoreductive surgery (R0) followed by platinum-based chemotherapy, with the addition of bevacizumab in first line treatment of "high risk" patients to improve progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Most patients initially respond to first line systemic therapy, but 2/3 of the patients will ultimately develop disease recurrence and will require additional chemotherapy. Therapy free interval (TFI), defined as time from last platinum dose of the front- line therapy to the date of relapse, remain an important prognostic and predictive factor for response in relapsed ovarian cancer (ROC). Subsequent therapeutic interventions result in progressively shorter disease-free interval and development of platinum resistance. The limited efficacy with the use of traditional cytotoxic chemotherapy, reflected the need for novel therapies. High grade serous ovarian cancer (HGSOC) is unique type of EOC, with germline BRCA 1 and BRCA 2 mutations in 14% of patients accompanied with approximately 6% of somatic BRCA1/BRCA2 mutations. Patients with BRCA1/BRCA2 mutations are more likely to have platinum sensitive disease and longer OS. BRCA1and BRCA2 proteins play in important role in the repair of DNA Double-Strands Breaks (DSBs) via Homologous Recombination pathway (HR). Cancer lacking the functional BRCA1 or 2 proteins are deficient in HR, so call HR Deficiency (HRD). On the other hand, PARP inhibitors blocks activity of PARP enzymes that play an important role in the repair of Single Strand Breaks (SSBs). Combination of PARP inhibitors in presence of BRCA mutation caused phenomena

known as “synthetic lethality”. Different PARP inhibitors (olaparib, niraparib, rucaparib) have emerged as an exciting new option for patients with BRCA mutated, recurrent HGSOC in the maintenance setting in patients treated with at least with 2 lines platinum-based chemotherapy who achieved partial or complete response. Maintenance therapy with PARP inhibitors significantly improved PFS with absolute improvement from 12,8 to 15,5 months. Results of ongoing studies in different patient populations and clinical settings (like use of PARP inhibitors as first line maintenance,), are promising, so indications for PARP inhibitors in OC will continue to expand. Germline and somatic BRCA1/2 mutations have been used to predict who may respond to PARP inhibition, but more specific and sensitive biomarkers are needed. PARP inhibitors as single agents or in combination with other drugs (anti VEGF agents, immune checkpoint inhibitors), represent a new treatment paradigm.

Key words: high grade serous ovarian cancer, BRCA mutations, PARP inhibitor

References:

1. KN Taylor, RN Eskander. PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancer. Recent Patents on Anti-Cancer drug Discoverz, 2018, 13: 145-158.
2. E.Franzese, S Centoze, A Diana et all. PARP inhibitors in ovarian cancer. Cancer Treatment Reviews 2019, 73: 1-9.

АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА КОЛОНА
ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF COLON CANCER

Адјувантна хемиотерапија карцинома колона – поруке ИДЕА анализе / Adjuvant chemotherapy of colon cancer – IDEA recommendations
Davorin Radosavljevic 177

Оправданост примене адјувантне хемиотерапије у II клиничком стадијуму карцинома колона у високоризичних пацијената – приказ случаја / Justification of adjuvant chemotherapy in clinical stage II colon cancer in high-risk patients – case report
Јелена Костадиновић, Зоран Андрић 179

Адјувантна хемиотерапија стадијума II карцинома колона / Adjuvant chemotherapy of the stage II colon cancer
Неда Николић 180

Адјувантна хемиотерапија стадијума III карцинома колона – приказ случаја / Adjuvant chemotherapy of the stage III colon cancer – case report
Јелена Радић, Ивана Коларов – Бјелобрк, Бојана Врањковић, Владимир Видовић, Немања Петровић, Маја Поповић 183

Адјувантна хемиотерапија карцинома колона – поруке ИДЕА анализе
Adjuvant chemotherapy of colon cancer – IDEA recommendations

Davorin Radosavljevic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy has been the standard of care for resected stage III colon cancer for more than two decades. Currently accepted standard is six months of fluoropyrimidine therapy with oxaliplatin added. High-risk stage II patients also are advised to receive adjuvant chemotherapy, despite no direct evidence to support its routine use.

The International Duration Evaluation of Adjuvant therapy (IDEA) collaboration pooled individual patients data from six trials, 12834 patients in total, that tested 3 months versus 6 months of adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin. Five studies allowed a choice of fluoropyrimidine, thus sixty percent of patients received FOLFOX and 40% received CAPOX across the six trials. Most of the patients in IDEA had stage III disease and a noninferiority was proposed, with the requirement that the upper limit of the 95% CI of the hazard-ratio (HR) needed to be less than 1.12.

As anticipated, toxicities were significantly less after 3 months versus 6 months of therapy. Of particular interest a grade 2 or higher neuropathy rate was 16% versus 47% ($p < 0.0001$). When considering all patients randomly assigned who received at least one dose of chemotherapy, the disease relapse HR comparing 3 months versus 6 months of therapy was 1.07 (95% CI, 1.00-1.15). Thus, for the overall study population, noninferiority was not proven. If CAPOX was chosen as an adjuvant regimen, 3 months of therapy was not inferior to 6 months of therapy.

The IDEA subgroup analysis by T and N stages in stage III disease demonstrated noninferiority for 3 months versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-containing therapy in low-risk (T1-3, N1) colon cancer but not in high-risk (T4 and/orN2) disease.

The clinicopathologic features that define the high risk disease in stage II are: T4 tumors, poorly differentiated histology, lymphovascular invasion, perineural invasion, bowel obstruction, tumor perforation and inadequately sampled lymph nodes (< 12). Stage II colon cancer with deficient mismatch repair, found in approximately 15% of stage II patients, have a favorable prognosis and typically do not benefit from adjuvant chemotherapy.

The more recent prospective, preplanned, pooled analysis from the IDEA group focused on the four phase 3 IDEA studies (SCOT, TOSCA, ACHIEVE-2, and HORG), out of six total studies, that enrolled high-risk stage II patients. Their primary analysis included 3,273 patients, of whom 2,019 received CAPOX and 1,254 received FOLFOX.

Rates of grade 2 or higher neuropathy were 36% for 6 months of treatment, but just 13% for 3 months of treatment. However, in the overall analysis, IDEA investigators could not demonstrate noninferiority of 3 versus 6 months of treatment in terms of efficacy—similar to what was reported in the previously reported analysis of stage III patients.

Results for CAPOX, however, did demonstrate noninferiority, with a 5-year disease-free survival (DFS) of 81.7% for 3 months of treatment versus 82.0% for 6 months, an absolute difference of 0.3%. By contrast, the 5-year DFS for FOLFOX was 79.2% for 3 months of treatment versus 86.5%, an absolute 7.3% difference in favor of longer treatment duration. Therefore, the data strongly suggest noninferiority of 3 months CAPOX treatment compared to 6 months, but equally, it suggests inferiority of 3 months FOLFOX compared to 6 months.

A new era of adjuvant studies is needed to address individual subsets of colon cancer in the adjuvant setting, particularly those defined by different biologies, such as BRAF-mutant, MSI-high, or HER2-amplified.

Key words: colon cancer, adjuvant chemotherapy, neurotoxicity, duration of treatment

Оправданост примене адјувантне хемиотерапије у II клиничком стадијуму карцинома колона у високоризичних пацијената – приказ случаја
Justification of adjuvant chemotherapy in clinical stage II colon cancer in high-risk patients – case report

Јелена Костадиновић, Зоран Андрић

КБЦ Бежанијска коса

У Србији је карцином дебелог црева други водећи узрок обољевања у мушкој (иза карцинома плућа) и женској популацији (иза карцинома дојке). Бројни су фактори ризика који се доводе у везу са карциномом дебелог црева, почев од генетске предиспозиције, запаљенских промена на дебелом цреву, навика, попут пушења, конзумирања алкохола, гојазности, седентраног начина живота. Други стадијум карцинома колона је врло хетерогена група која подразумева болест локализовану на зид црева и инфилтрацију висцералног перитонеума и околних ткива (T3-4) али без ширења у лимфне чворове и удаљене органе (N0 M0).

Приказ случаја: Мушкарац стар 69 година се жали на слабост, малаксалост, губитак апетита, грчеве у стомаку и опстипацију августа 2014. Из медицинске историје се сазнаје да се лечи од артеријске хипертензије и дијабетес мелитуса типа 2 који су добро регулисани ординираном терапијом. Такође се сазнаје да је имао полипектомију у два наврата пре неколико година. Урађене су лабораторијске анализе којима је регистрована анемија благог степена као и ФОБТ који је у три наврата потврдио окултно крварење. Септембра 2014. је ултразвучним прегледом абдомена је виђена стеатозна јетра са значајним задебљањем зида асцендентног колона. Иницијалним ЦТ прегледом грудног коша, абдомена и мале карлице осим стеатозне јетре и циркумферентне промене у зиду асцендентног колона од цекума у дужини од 4 цм нису виђене друге промене. Колоноскопијом је у асцеденсу, изнад валвуле уочена инфилтративна вегетантна промена која заузима око 80% циркумференције зида, пролазна за инструмент биопсије којом је дијагностикован ADENOCARCINOMA INVASIVUM COLI. Урађена је десна хемиколектомија са илео-коло анастомозом. Патохистолошким налазом је верификован ADENOCARCINOMA INVASIVUM COLI, G2, pT3 No (0/14) Mx , LV+, PNI+, R0. B grupe po Dukesu; Aster-Coller B. Сходно одлуци мултидисциплинарног тима, пацијент је комплетирао примену

три циклуса ХТ по протоколу 5Флуороурацил/Леуковорин (Мајо). Децембра 2014. је ЦТ прегледом грудног коша, абдомена и мале карлице је ретроперитонеално испод рачве абдоминалне аорте уочен лимфни чвор дужег дијеметра 14.6 мм. Такође је регистрован пораст туморских маркера. Имајући у виду суспектан лимфни нодус и пораст туморских маркера мултидисциплинарни тим је индиковао примену ХТ по протоколу CAPOX, те се након три циклуса региструје СД уз одржавање повишених вредности туморских маркера. Након комплетирана четири циклуса ХТ по протоколу CAPOX долази до појаве дијареје градуса 2 (4-6 течних столица дневно) због чега је редукована дозе за 25%. На редовној контроли након шест циклуса се региструје СД уз нормализацију вредности ту маркера. Продужена је примена исте ХТ још три циклуса након чега је августа 2015. тражен ПЕТ/ЦТ на којем нису регистроване зоне појачаног накупљања радиофармака. Пацијент је и даље на редовним контролама без релапса, са мирним параметрима туморских маркера.

Закључак: Рано откривање карцинома дебелог црева праћено оперативним захватом као и адекватном и рационалном применом адјувантне хемиотерапије у саставу Капецитабин или 5Флуороурацил/Леуковорин са или без Оксалиплатине у високо ризичних пацијената смањује присуство потенцијалних микрометастаза и тиме ризик за релапс болести. Одлука о лечењу мора да се донесе на индивидуалној основи, узимајући у обзир ризике и користи лечења.

Адјувантна хемиотерапија стадијума II карцинома колона
Adjuvant chemotherapy of the stage II colon cancer

Неда Николић

Институт за Онкологију и Радиологију Србије

Увод: Карцином колона представља један од најучесталије дијагностикованих тумора данашњице. Апроксимативно 85% пацијената се дијагностикује у локалном и локално одмаклом стадијуму (стадијум 1-3) и они могу бити излечени оперативним лечењем са или без примењене адјувантне хемиотерапије.

Адјувантна хемиотерапија је системска терапија примењена након ресекције примарног тумора и циљ јој је редукција ризика од релапса боле-

сти и смрти. Рационала за увођење додатне терапије након хируршке ресекције се огледа у клинички високој стопи рецидива након хируршког лечења као и у ограниченој ефикасности системског лечења након релапса болести. Недостаци примене адјувантног лечења су токсичност третмана, високи проценат излечења само применом хируршке интервенције као и непостојање јасне идентификације пацијената који ће имати бенефит од примењене хемиотерапије. Док постоје јаки докази бенефита адјувантне хемиотерапије у стадијуму 3 карцинома колона, улога адјувантне хемиотерапије у стадијуму 2 је знатно контраверзнија.

Третман нодус негативног карцинома колона је предмет текуће дебате из неколико разлога. Иако је хируршко лечење куративно за велики проценат пацијената стадијума 2 карцинома колона, очекивано је да ће 20-30% пацијената овог стадијума развити релапс болести и на крају преминути од метастатске болести[1]. Такође, постоји јасна хетерогеност стадијума 2 у преживљавању (очекивано петогодишње преживљавање од 88% за стадијум 2а до 58% за стадијум 2ц)[2,] ,а очекивани допринос примењене адјувантне хемиотерапије у стадијуму 2 је 5% у осмогодишњем преживљавању[4]. Стратификација ризика у стадијуму 2 је дефинисана као основа за одлуку о адјувантној хемиотерапији. У пацијенте са ``високим ризиком`` спадају пацијенти код којих је потврђена лимфатична, васкуларна или перинеурална инвазија, Т4 тумор, мање од 12 испитаних жлезда, цревна опструкција или перфорација као иницијална презентација тумора, недиферентованост тумора.

Иако тренутна сазнања указују да пацијенти са туморима високог ризика имају побољшан исход уз примењену адјувантну хемиотерапију, постоји стална тенденција у дефинисању молекуларних маркера који би нам јасније указали који пацијенти стадијума 2 са високим ризиком ће имати бенефит од примењене хемиотерапије. Највише испитиван молекуларни маркер је микросателитна нестабилност.

Микросателитна нестабилност се среће код 15% спорадичних тумора колоректума и код 90% пацијената са хередитарним не полипозним колоректалним тумором. Микросателитно нестабилни тумори (МСИ тумори) су тумори код којих је оштећен механизам за поправку погрешно спарених база у днк што доводи до нагомилавања мутација и стварања хипермутираног генома. Микросателтитна нестабилност се повезује са бољом прогнозом у стадијуму 2 тумора као и са штетним ефектом примењене флуороурацил базиране хемиотерапије која је основа адјувантног третмана у овом стадијуму.

Приказ Случаја 1: Пацијенткиња старости 45 година јавила се лекару због болова у стомаку и губитка телесне тежине. Пацијенткиња је без значајних коморбидитета, без позитивне породичне анамнезе за малигне болести. Клинички налаз уредан осим болне осетљивости стомака и регистроване анемија градуса 1 (ниво хемоглобина 90 г/л). Колоноскопски је потврђен неопструктивни тумор узлазног дела колона, који је хистопатолошки потврђен као аденокарцином градуса 1. Пацијенткињи је начињена десна хемиколектомија. Хистопатолошки налаз је указао на аденокарцином усходног дела дебелог црева који захвата цревни зид и околно масно ткиво, са дубином инвазије од 2мм (екстрамурално), са продукцијом муцина до 40%, без лимфатичке, васкуларне и перинеуралне инвазије, ресекционе ивице без елемената тумора. Из околног ткива је изоловано 9 лимфних чворова и у њима није доказано присуство тумора. Тумор је стажиран као стадијум 2 (T3N0) са високим ризиком. Пацијент је ПС1. Из узорака примарног тумора начињено је имунохистохемијско тестирање и добијен налаз микросателитно стабилног тумора (MCC). Одлуком Конзилијума пацијенткиња је третирана са шестомесечним Капецитабином, са токсичностима мукозитиса и дијареје до градуса 2. Након завршене хемиотерапије пацијенткиња је наставила са редовним контролама. У осмогодишњем праћењу није регистрована дисеминација основне болести.

Приказ случаја 2: Пацијент стар 59 година оперисан је јула 2019 године због колоноскопски и патохистолошки верификованог аденокарцинома цекума. Патохистолошким налазом потврђен муцинозни аденокарцином (тип сигнет ринг), лоше диферентован, величина тумора 6цм, са пробојем серозе (T4a), присутна лимфоваскуларна, одсутна перинеурална инвазија, без метастаза у регионалним лимфним чворовима (0/30). Из узорака примарног тумора начињено је имунохистохемијско тестирање и добијен налаз микросателитно стабилног тумора (MCC). Пацијент одличног стања (ПС0), без значајних коморбидитета. Конзилијарно донета одлука о примени адјувантне хемиотерапије Капецитабином.

Закључак: Одлука о примени адјувантне хемиотерапије код пацијената са стадијумом 2 карцинома колона мора бити донета на индивуидуалној бази, имајући у виду бенефит и ризик од третмана. Одређивање статуса MC има своје место и као прогностички и као предиктивни фактор код пацијената „високог ризика" стадијума 2.

Кључне речи: карцином колона, стадијум 2, адјувантна хемиотерапија, MCC
Key words: colon carcinoma, stage 2, adjuvant chemotherapy, MSS

Референце:

1. Benson AB, III, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol. 2004;22:3408–3419
2. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):264-71
3. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol. 2008;26(May 20 suppl) (abstr 4008)
4. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T et al: Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol. 20;27(6):872-7, 2009

Адјувантна хемиотерапија стадијума III карцинома колона – приказ случаја
Adjuvant chemotherapy of the stage III colon cancer – case report

Јелена Радић, Ивана Коларов – Бјелобрк, Бојана Врањковић, Владимир Видовић, Немања Петровић, Маја Поповић

Институт за Онкологију Војводине

Адјувантна терапија је стандард у лечењу пацијената оболелих од колоректалног карцинома, у III стадијуму болести, као и у II стадијуму код високоризичних пацијената. Смањује ризик од релапса болести за 12-18% уколико се даје терапија на бази флуоропиримидина, док се ризик смањује за још 5-8% додатком оксалиплтина. Флуоропиримидини су цитостатици који спадају у групу антиметаболита, који могу да се апликују орално или парентерално. Једна од ретких, али веома значајних кардиолошких компликација терапије на бази флуоропиримидина јесте спазам коронарних крвних судова, који се манифестује у виду ангинозних болова. Приказујемо случај млађег пацијента који је развио кардиолошке тегобе током орлане примене Капецитабина.

Пацијетн стар 35 година, мушког пола, августа 2018. године оперисан под клиничком сликом акутног абдомена када је урађена ресекција сигме по Харману уз евакуацију апсецса. Дефинитивни патохистолошки налаз

говори у прилог средње диферентованог аденокарцинима дебелог црева, ХГ2, који инфилтрише све слојеве зида, присутан фибинопуруленти перитонитис, туморкса некроза, оскудна лимфоцитна реакција, присутна васкуларна и перинеурална инвазија, прегледано укупно 26 лимфних чворова од којих се у 14 налазе метастазе. Реоперисан десетог дана због развоја илеуса танких црева. Након тога приказан на Онколошкој Комисији за гастроинтестинале туморе где је индикована адјувантна терапија на бази оралних флуоропиримидина, Капецитабин, у дози од 1250мг/м2 два пута на дан, четрнаест дана у континуитету, потом седам дана пауза. Октобра 2018. године започиње планирану хемиотерапију, анамнестички без већих субјективних тегоба, пушач, од коморбидитета диабетес мелитус тип тип 1, хипертензија, хронична терапија Инсулин и антихиертензиви. Клинички налаз уредан, електрокардиографски налаз уредан, лабораторијски налази у границама референтних вредности, уктразвук абдомена и ренгенски снимак плућа без проширености болести , туморкси маркрери ЦЕА, Ца 19-9 у референтним вредностима. Пети дан хемиотерапије долази до развоја акутног инфаркта миокарда, покушана перкутана коронарна интервенција у два наврата, али без успеха, те је урађена хируршка реваскуларизација миокарда. У даљем току пацијент је на режиму редовног праћења.

Хемиотерапеутуци на бази флуоропиримидина могу да доведу до бројни кардиолошких компликација, као сто су ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда, поремећаји срчаног ритма, у виду преткоморких и коморских аритмија, потом миокардитиси, акутно попуштање срца и смрт. Јављују се у 1,2-18% случајева. Коронарни вазоспазам је ретка али веома озбиљна компликација, која може да се јави без обзира на начин примене, перорална или парентерална, болусна или континуирана. Такође, није примећена повезаност ове компликације са дужином давања, као ни са кардиолошким коморбидитетима. Обзиром на то, увек треба бити обазрив приликом давања ове врсте хемиотерапије, пажљиво пратити пацијента и благовремено реаговати уколико дође до појаве симптома везаних за кардиоваскуларни систем. Такође треба посаветовати пацијента да се не излаже претераном физичком напору, који додатно може да провоцира и потенцира вазоспазам. Реиндукција ове врсте хемиотерапије код пацијената који су претрпели неку врсту кардиотоксичности се не препоручује, сем у у веома ретким случајевима, код пацијената који немају друге опције за лечење, али уз интензовно праћење.

МУЛТИМОДАЛНО ЛЕЧЕЊЕ РАНОГ И ЛОКАЛНО ОДМАКЛОГ КАРЦИНОМА РЕКТУМА

MULTIMODAL TREATMENT OF EARLY AND LOCALLY ADVANCED RECTAL CARCINOMA

Колико хемиотерапије је потребно преоперативно – концепт „тоталне неоадјувантне терапије“
Биљана Кукић 187

Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer
Biljana Kukic 188

Лечење старије пацијенткиње са локално узнапредовалим карциномом ректума и пратећим коморбидитетима – приказ случаја
Владимир Николић 190

Treatment of elderly patient with locally advanced rectal cancer and comorbidities – a case report
Vladimir Nikolić 191

Мултидисциплинарно лечење карцинома ректума са солитарном метастазом у јетри – прикази случајева / Multidisciplinary treatment of rectal cancer with solitary liver metastatic lesion: case reports
Фења Ђорђевић, Јелена Спасић, Неда Николић, Владимир Николић, Немања Станић, Марија Ристић, Даворин Радосављевић 193

Колико хемиотерапије је потребно преоперативно – концепт „тоталне неоадјувантне терапије“

Биљана Кукић

Институ за онкологију Војводине, Клиника за интерну онкологију, Сремска Каменица, Србија

Преоперативна хемиорадиотерапија (ХРТ) праћена ресекцијом и адјувантном терапијом је стандард лечења локално узнапредовалог карцинома ректума (ЛАРЦ -Т3/Т4НО или Н+) са 5 годишњом стопом локланих рецидива 5-10% али непромењеним дугорочним преживљавањем. Пребацивањем комплетне планиране системске терапије у неоадјувантну примену требало би да се побољша комплијанса , смањи токсичност терапије и удаљени релапси болести.Тотална неоадјувантна терапија (ТНТ) подразумева спровођење комплетне системске хемиотерапије (ХТ) и хемиорадиотерапије (ХРТ) преоперативно са потенцијалом да делује на микрометастазе (раније увођење системске терапије), процени хемиосензитивност и биологију тумора,превазиђе лошу комплијансу адјувантне терапије и омогући раније затварање илеостоме. Пацијенти који примају ТНТ имају већу вероватноћу да заврше планирану хемиотерапију без редукције дозе .Клиничке студије су показале мање нежељених догађаја и бољи одовор на терапију (14-36% комплетних патолошких ремисија) у групи боленсика која је примила ТНТ. Испитивање спроведено на 61-ом боленсику (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*)који су примили Фолфох а затим хемиоирадијацију показало је добру толетанцију на терапију уз 36% комплетних патолошких и клиничких ремисија.Анализа студија фазе 2 *(EXPERT* и *EXPERT-C)* на 269 болесика са високо ризичним карциномима рекума који су дефинисани МРИ прегледима и који су преоперативно примили ХТ на бази оксалилатине и ХРТ показала је добар профил токсчоности, одличну комплијансу (91% ХТ и 88% ХРТ) са радиолошким одговором од 62%

и 80% након сваког модалитета терапије.Петогодишњи ПСФ је био 66% а ОС 73% код болесника са локално узнаредовалом болести. И ова студије је показала повезаност између комплетних ремисија и дужине преживљавања . У Шпанској *GCR-3* студији сви боленсици су примили преперативну ХРТ и оперисани а 108 боленсика је рандомизовано да прими или адјуванту терапију или комплетну неоадјуватну системску терапију на бази оксалиплатине. Боленсици који су примили ТНТ су имали бољи профил токсичности (мањи број нежељених догађаја гр 3 -19% у односу на 54%, п 0.0004) а већи број болеснка је завршио планирану терапију (91% вс 51% п< 0,0001). Петогодишњи ДФС и стопа локалних рецидива су били еквивалентни у обе групе али се у студију били укључени и болесници са нижим стадијумима болести а само 10% болесника је имало велике, инвазивне карицноме (>Т3 туморе). Индукциона хемиотерапија а затим ХРТ или консолидациона хемиотерапија терапија након зрачне терапије су облици ТНТ а оптимална секвенца још увек није позната и предмет је клиничких истраживања.

NCCN је прихватио ТНТ као стратегију лечења 2 и 3 стадијума ЛАРЦ мада су дугорочни резултати ове стратегије лечења још увек ограничени.

Кључне речи: неоадјувантна терапија, каринцом ректума

Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer

Biljana Kukic

Oncology Institute of Vojvodina, Department of Internal Oncology, Sremska Kamenica, Serbia

Preoperative chemoradiotherapy (CRT) followed by resection and adjuvant therapy is standard of care for locally advanced rectal cancer (LARC -T3/4 NO or N+) with 5-year local recurrence rate 5-10% but unchanged long term survival due to metastatic disease. Shifting systemic therapy delivery to the neoadjuvant setting has the promise to improve compliance rates, reduce toxicity, and decrease distant relapse rates.Total neoadjuvant therapy (TNT) – delivery of all planed chemotherapy (CT) and chemoradiotherapy (CRT) preoperatively is the concept that has the potential to target micrometastases (earlier introduction of systemic chemotherapy), assess tumor biology and chemosensitivity,overcome the poor compliance with adjuvant therapy and facilitates early ileostomy closure and alleviating the need for patients to un-

dergo chemotherapy with a stoma. Patients receiving TNT are more likely to complete planned chemotherapy with fewer dose reductions. Studies demonstrate higher compliance, lower toxic event rates and greater treatment response (pCR rates 14% - 36%) for TNT-based regimens .A study on 61 patients (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) with induction FOLFOX prior to chemoradiotherapy found high tolerance of therapy and 36% of pathologic or clinical complete response. A pooled analysis of the phase II trials (EXPERT and EXPERT-C) on 269 patients with MRI-defined high-risk tumors who received oxaliplatin-based neoadjuvant CT and CRT suggested good toxicity profile and compliance rates of CT 91% and CRT 88%, with radiographic tumor responses 62% and 80% after each modality, 5-year PFS 66% and OS 73% in patients with high-risk disease. These results support correlation between complete clinical remission and long-term survival outcomes. In Spanish GCR-3 I all patients was treated with standard CRT followed by surgery, 108 patients received oxaliplatin based therapy (CapOx) either as TNT or adjuvant CT. Patients receiving TNT CT had significantly less treatment-related grade 3 toxicity (19% vs. 54%; P .0004), and higher rates of CT completion (91% vs. 51%; P < .0001). 5-year DFS and local relapse rates were equivalent but low-risk patients was enrolled and only a minority (< 10%) had bulky, invasive (> cT3) tumors. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or consolidation chemotherapy after chemoradiotherapy and prior to surgery are forms of TNT that is under investigation. Optimal scheduling of chemotherapy in relation to chemoradiotherapy is not known and is subject to an ongoing randomized clinical trial.National Comprehensive Cancer Network (NCCN) categorize TNT as an acceptable treatment strategy for stage II/III LARC but long-term outcome data for such strategy are limited.

Keywords: total neoadjuvant therapy, rectal cancer

References:

1. Zaborowski A , Stakelum A and Winter DC. Systematic review of outcomes after total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. Br J Surg. 2019;106 (8):979-987
2. Cercek A, . Roxburgh C, Strombom P, Smith J,Temple L et all. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. JAMA Oncol. 2018 ; 4(6): e180071.
3. Franke A,Parekh H, Starr J, Tan S, Iqbal A, George T. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management . Clinical Colorectal Cancer; 2018;17 (1): 1-12
4. Ludmir E, Palta M, Willett C, Czito B.Total Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: An Emerging Option. Cancer 2017; 123(9): 1497-1506
5. Yoo RN, Kim HJ. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Role of systemic chemotherapy. Ann Gastroenterol Surg. 2019 Jul; 3(4): 356–367.

Лечење старије пацијенткиње са локално узнапредовалим карциномом ректума и пратећим коморбидитетима – приказ случаја

Владимир Николић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Локално узнапредовали карцином ректума обухвата T3/4 или нодус позитивне туморе. Преглед мале карлице магнетном резонанцом даје најбољи увид у локални стадијум болести. Ендоскопски преглед и скенер грудног коша и абдомена су стандард за патохистолошку верификацију и детекцију удаљених метастаза. Техника тоталне мезоректалне ексцизије је значајно смањила стопу локалног релапса болести након хируршког лечења локално узнапредовалог карцинома ректума. Преоперативна зрачна терапија додатно смањује шансу за појаву локалног рецидива. Радиотерапија се спроводи као краткотрајна, 5x5 греја или као дуготрајна 50,4 греја уз примену конкомитантне хемиотерапије. Преоперативно лечење за циљ има смањење стопе локалног рецидива, али не утиче на дужину преживљавања пацијената. Такође, постоје опречна мишљења о утицају постоперативне хемиотерапије на укупно преживљавање. Концепт тоталне неоадјувантне терапије, подразумева примену индукционе или консолидационе хемиотерапије уз хемиорадиотерапију у преоперативном лечењу. Циљ је повећање стопе терапијског одговора, раније давање оптималне комбиноване хемиотерапије ради боље контроле микрометастаза и боље толеранције исте. У нашој земљи стандард лечења је примена дуготрајне радиотерапије са конкомитантном хемиотерапијом, уз оперативни захват након 6-8 недеља. Конкомитантна хемиотерапија подразумева примену 5 флуороурацила, који спада у ред кардиотоксичних лекова и потенцијално може да изазове акутни коронарни синдром, аритмије, бол у грудима... Одлука о специфичном лечењу се доноси на конзилијуму за дигестивни тракт, а на основу клиничког стадијума болести. Сагледавају се циљеви и потенцијални ризици лечења, а у обзир се узима и опште стање пацијента, као и пратећи коморбидитети.

Приказ случаја: Пацијенткиња стара 78 година се јавила свом лекару због тегоба са пражњењем и појаве крви у столици. Има благу анемију, нема знакове опструкције, КИ 70%. Колоноскопски преглед је указао на улцеровегетантну промену на 6 цм од аналног канала, а хистопатолошки

налаз на аденокарцином гр.2. Скенер абдомена и торакса нису указали на удаљене метастазе. МР мале карлице је показао да се ради о Т3дН2 карциному ректума са захватањем мезоректалне фасције и суспектном екстрамуралном венском инвазијом. Од коморбидитета има атријалну фибрилацију (на оралној антикоагулантној терапији), хроничну кардиомиопатију, дијабетес мелитус тип 2. Презентована је конзилијуму за дигестивни тракт, када је донета одлука о примени преоперативне хемиорадиотерапије уз претходну контролу кардиолога и контролни ЕХО преглед срца. ЕХО срца је указао да је систолна функција глобално ослабљена уз ЕФ 50%. С обзиром на МР налаз, лечење је започето применом хемиорадиотерапије (5ФУ-ЛВ, конкомитантна хемиотерапија). У току дана 4, првог циклуса конкомитантне хемитерапије, пароксизам тахиаритмије апсолуте уз пад притиска и осећај стезања у грудима. Лечена медикаментозно, након чега долази до контроле срчане фреквенце. Срчани ензими уредни. Лечење настављено применом радиотерапије, укупно 50,4 Греја, без конкомитантне хемиотерапије. Након 8 недеља, учињен је оперативни захват: Предње ниска ресекција уз ТМЕ. Хистопатолошки налаз је указао да се ради о аденокарциному гр.2, пТ3бН1(2/16) ТРГ 4. Конзилијарно донета одлука да се у наставку спроведе режим редовних контрола.

Кључне речи: карцином ректума, хемиорадиотерапија, кардиотоксичност

Treatment of elderly patient with locally advanced rectal cancer and comorbidities – a case report

Vladimir Nikolić

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Locally advanced rectal cancer includes T3/4 or node positive tumors. Magnetic resonance imaging gives the best insight in local disease stage. Endoscopy and CT scan of thorax and abdomen are standard for pathologic verification and detection of distant metastases. The total mesorectal excision lower the rate of local recurrence after surgical resection of locally advanced rectal cancer. Preoperative radiotherapy further lower the risk of local relapse. It can be delivered as a short course, 5x5 Gy or as a long course radiotherapy 50,4 Gy along with concomitant chemotherapy. Preoperative treatment has a goal of lowering the rate of local relapses, but

doesn't have an impact on overall survival. Also, there is a controversy about a benefit of additional postoperative chemotherapy in terms of overall survival. Concept of a total neoadjuvant therapy includes an induction and a consolidation chemotherapy and a chemoradiotherapy in preoperative setting. The goal is to increase the rate of response rate, better tolerance and earlier applying of combined chemotherapy for better control of micrometastases. In our country, the standard of treatment is a long course of radiotherapy along with a concomitant chemotherapy in the preoperative setting and surgery 8 weeks after. As a concomitant chemotherapy we use 5fluorouracil, which could have cardiotoxic adverse events such as acute coronary syndrome, arrhythmias, chest pain... The decision about specific treatment is brought by the multidisciplinary tumor board based on clinical stage of disease. Having in mind the goals of treatment and potential risks, decision making process also involves general condition as well as following comorbidities.

Case presentation: Female patient, 78 year old reported difficulties with defecation and blood on stool. She had mild anemia, no signs of obstruction and her Karnofsky index was 70%. Colonoscopy revealed tumor mass on 6 cm from the anal verge and pathological finding was adenocarcinoma gr.2. CT scan of abdomen and thorax didn't show distance metastases. MRI of the small pelvis showed T3dN2 carcinoma of the rectum She had atrial fibrillation (on oral anticoagulant), chronic cardiomyopathy, diabetes type 2. She was presented to multidisciplinary tumor board and decision about preoperative chemoradiotherapy was made as well as referral to cardiologist for check-up with the heart ultrasound. Ultrasound of the heart showed global systolic hypocontractility with ejection fraction (EF) 50%. The treatment with chemoradiotherapy was started (5FU-LV as concomitant chemotherapy). During the day 4, of the first cycle of concomitant chemotherapy, absolute tachyarrhythmia developed with low blood pressure and chest pain. She was treated conservatively, with successful control of heart rate and symptom recovery. Cardiac enzymes were normal. The treatment was continued with radiotherapy alone, total dose 50,4Gy. Eight weeks after treatment, she was operated, low anterior resection was performed. Histopathology confirmed diagnosis of adenocarcinoma, gr.2, pT3bN1(2/16) TRG 4. Multidisciplinary tumor board decided for regular follow- up.

Key words: rectal cancer; chemoradiotherapy; cardiotoxicity

Мултидисциплинарно лечење карцинома ректума са солитарном метастазом у јетри – прикази случајева
Multidisciplinary treatment of rectal cancer with solitary liver metastatic lesion: case reports

Фења Ђорђевић, Јелена Спасић, Неда Николић, Владимир Николић, Немања Станић, Марија Ристић, Даворин Радосављевић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Процењује се да годишње у свету од карцинома колоректума оболи око 1,2 милиона људи (9,8% свих оболелих од малигних тумора). У Србији је карцином колоректума други водећи узрок оболевања у женској (иза рака дојке) и мушкој популацији (иза рака плућа), а други водећи узрок умирања (иза рака плућа) у мушкој, а трећи (иза рака дојке и рака грлића материце) у женској популацији.Инциденца карцинома ректума чини око 35% укупне инциденце колоректалних карцинома.Карциноми ректума могу се поделити у четири групе: врло рани (поједини цТ1), рани (цТ1- 2, поједини цТ3), узнапредовали (цТ3, поједини цТ4) и локално узнапредовали (цТ4). Осим клиничког Т-стадијума, значајни фактори у процени су: висина тумора, близина ЦРМ, цН-стадијум, васкуларна и неурогена инвазија. Прогноза код пацијената са ректалним карциномом зависи од стадијума болести у време откривања, односно од локалног стадијума тумора, нодалног статуса и од постојања удаљених метастаза. Рано откривање метастаза у јетри, перитонеуму и ретроперитонеуму, посебно преоперативно, представља важан фактор за планирање терапије и процену прогнозе. Код 50–60% пацијената са колоректалним карциномом развијају се метастазе, од којих су 80–90% нересектабилне метастазе у јетри. Око 7% свих пацијената са метастазама у јетри порекла колоректалног карцинома регрутује се за куративну ресекцију јетре.

Приказ случаја 1: Код пацијенткиње старости 49 година, због крварења у столици и опстипације учињена је колоноскопија којом је виђена лезија на 11цм од анокутане линије. Хистопатолошки налаз указао на аденокарциномУ циљу евалуације раширености болести учињен је МРИ преглед абдомена и мале карлице на коме је виђена промена у ректуму (уТ2), са трасмуралном инвазијом, и три регионална лимфна нодуса а на јетри у четвртом сегменту промена дијаметра 15мм одлика секундарног депозита. Болест стадирана као ***c***Т2Н2М1. Конзилијарно одлучено да се спроведе хируршка интервенција свих промена. Учињена је тотална мезоректална

ексцизија (и атипична ресекција јетре. Према дефинитивном хистопатолошком налазу стадијум болести cT2H2M1. Постоперативно примењена хемиотерапија по *FOLFOX* протоколу у трајању од 6 месеци. Болесница је на режиму редовних контрола, без знакова дисеминације основне болести последњих годину дана.

Приказ случаја 2: Пацијент старости 68 година са добро регулисаном хипертензијом и гојазношћу као коморбидитетима од значаја. Због крварења у столици учињена колоноскопија током које је на 12цм од анокутане линије виђена улцерозна туморска промена, хистопатолошки добијен налаз аденокарцинома. На МРИ прегледу абдомена и мале карлице виђена је промена на ректуму,увећани регионални лимфни нодуси и промена у јетри од 4цм која је централно постављена. Конзилијарно је донета одлука о примени преоперативне хемиотерпије уз бевацизумаб.Након пет циклуса хемиотерапије одговор је процењен као парцијална регресија те је учињена ресекција ректума уз атипичну ресекцију јетре. Дефинитивни хистопатолошки налаз: T2H2M1,P1 ресекција јетре.Настављена је примена хемиотерапије са бевацизумабом до укупно 8 циклуса када је бевазизумаб искључен због хипертензије до гр.3. Због сувог и пролонгираног кашља и осећаја недостатка ваздуха учињен је ЦТ преглед грудног коша на коме су виђени секундарни депозити на оба плућна крила. Пацијент је започео секундарну хемиотерапију по Фолфири протоколу која је сада у току.Закључак:Мултидисциплинарни приступ и мултимодални третман обавезан је у лечењу болесника са метастазама карцинома ректума.Терапијска стратегија метастатског карцинома ректума подразумева евалуацију стадијума болести, општегстања пацијента, функције органа и коморбидитета. Вредност мултидисциплинарног конзилијарног тима је у селекцији пацијената који су иницијално за ресекцију метастаза, али и оних који су иницијално нересектабилни али могу постати подобни за ресекцију после значајног одговора на комбиновану хемиотерапију.

Кључне речи: карцином ректума, солитарна метастатска болест у јетри, мулдициплинарни тим
Keywords: rectal cancer, solitary metastatic lesion in the liver, multidisciplinary team

Референце:

1. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40.

СИСТЕМСКО ЛЕЧЕЊЕ МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА КОЛОРЕКТУМА
SYSTEMIC TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CARINOMA

Колико биологије нам треба у свакодневном одлучивању? / What biomarkers do we need to consider in daily practice?
Иван Николић. 197

RAS-немутирани метастатски карцином десног колона са метастазом у мозгу као иницијалном презентацијом болести – приказ случаја / RAS-non-mutated metastatic right colon cancer with brain metastasis as initial disease presentation: case report
Немања Петровић, Ивана Коларов – Бјелобрк, Владимир Видовић, Јелена Радић, Јелена Литавски, Ана Голић. 198

RAS-мутирани карцином колоректума са метастазама у плућима код пацијента млађег животног доба – приказ случаја / RAS-mutated colorectal carcinoma with lung metastases in a younger patient – case report
Немања Станић. 200

Колико биологије нам треба у свакодневном одлучивању? What biomarkers do we need to consider in daily practice?

Иван Николић

Институт за Онкологију Војводине

Колоректални карцином је трећи по учесталости карцином у свету, одмах иза карцинома плућа код оба пола и карцинома дојке код жена односно карцинома простате код мушкараца. Ако погледамо садашњу инциденцију, просечно код 6% светске популације ће се развити колоректални карцином током живота. Код пацијената са новодијагностикованим карциномом колеректума ће се у 50% развити метастатска болест. У третману колоректалног карцинома поред хирургије и радиотерапије карцинома ректума важну улогу има системска терапија. Свесни смо да исти хемиотерапијски протоколи који се користи у лечењу колоректалног карцинома не дају код сваког пацијент исти терапијски одговор. Самим тим стреми се ка персонализовању односно креирању терапије за сваког пацијента појединачно. Сведоци смо у данашње време све већег броја истраживањае усмерених ка откривању предиктивних маркера који би нам указали на повољан терапијски одговор на планирану терапију. Светски водичи (ESMO and NCCN) за лечење метастатског карцинома колоректума су у својим препорукама уврстили поједине биомаркере као неопходне у рутинском рада и при одређивању стратегије лечења сваког пацијента.

Познато је код пацијента са K- RAS (око 40%) и N-RAS (до 10%) мутираним типом тумора, присуство мутације представња негативни предиктивни маркер и ови пацијенти нису кандидати за терапију EGFR инхибиторима. Што се тиче B-RAF мутација она је присутна код 30% пацијентата са карциномом десне половине колона и 5% пацијента са карциномом леве половине колона код ових пацијената B-RAF мутација (укупно 7-11%) предста-

вља негативан прогностички маркер али и негативан предиктивни маркер за лечење EGFR инхибиторима. Присутност микросателитске нестабилности (MSI-H) представља доказан негативан предиктивни биомаркер осетљивости на 5-Флуороурацил у другом стадијуму болести а такође у метастатском стадијуму болести и важан предиктивни маркер за употребу Checkpoint inhibitors (ICKi). По до сада објављеним студијама отприлике око 4% пацијента са метастатским колоректалним карциномом претежно десне половине колона који су MSI-H су кандидати за терапију Chechpoint inhibitors. Врло важан податак је и присутност мутације HER-2 рецептора у око 3% свих пацијената са карциномом колоректума и у око 5-14% RAS/BRAF "wild type" карциномом колоректума. Његова улога као прогностичког маркера је још увек упитна, јавља се чешће код пацијената са карциномом леве половине колона и представља негативан предиктивни маркер за терапију са EGFR инхибиторима. Недавно објављене студије су показале бенефит од antiHER терапије (HERACLES-A and MyPathway) у третману HER2 позитивног метастатског карцинома колоректума. Битно је знати код планирања и започињања полихемиотерапије да ли је код пацијента присутан дефицит Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) који се јавља kod 3-8% пацијената а и изазива у 15-30% случајева градус 3-4 гастроинтестиналне и хематолошке токсичности хемиотерапије.

Кључне речи: колоректум, метастаза, молекуларни биомаркери
Key words: colorectal, metastases, molecular biomarkers

RAS-немутирани метастатски карцином десног колона са метастазом у мозгу као иницијалном презентацијом болести – приказ случаја
RAS-non-mutated metastatic right colon cancer with brain metastasis as initial disease presentation: case report

Немања Петровић, Ивана Коларов – Бјелобрк, Владимир Видовић, Јелена Радић, Јелена Литавски, Ана Голић
Институт за Онкологију Војводине

Колоректални карцином (КРК) је трећи по учесталости малигни тумор у свету код оба пола. Према светским подацима, 20-34% болесника се дијагностикује у фази метастатске болести (IV стадијум). Метастазе у мозгу се

јављају у око 1,5% случајева код свих КРК. У одсуству других метастаза, метастазе у мозгу код КРК су ретке и јављају се у мање од 0,5% случајева. Код болесника са метастатским КРК са метастазама у мозгу прогноза је лоша а медиана укупног преживљавања је око 5 месеци.

У рутинској пракси, за одређивање стадијума болести КРК најчешће се користи ТНМ класификација. Болесници у метастатској болести лече се мултимодално и мултидисциплинарно. Лечење метастатске болести КРК врло је сложено јер се ради о хетерогеној болести. По данашњим ставовима и консензус препорукама ЕСМО-а, третман је персонализован што подразумева да се терапија прилагођава појединачно сваком болеснику. На одлуку и избор персонализованог терапијског третмана утичу следећи фактори: карктеристике тумора, молекуларне карактеристике тумора, преференције и карактеристике болесника, као и избор терапијског режима.

Приказујемо случај болеснице М.М., старости 52 године, код које је унутар три недеље дошло до развоја нагле неуролошке симптоматологије. Дијагностички урађен је ЦТ/МРИ ендокарнијума на коме се описује јасно ограничена промена неспецифичних карктеристика са перифокалним едемом по типу примарног тумора. Консултован је неурохирург КЦВ и уведена антидематозна терапија од стране неуролога, обзиром на неуролошку и радиолошку слику индиковано је оперативно лечење. Болесница је оперисана на Клинци за неурохирургију КЦВ и спроведена је комплетна радиотерапија. Патохистолошки (ПХ) налаз указује на метастастски лоше диферентован карцином, потом је урађена имунохистохемија позитивна на АЕ1/АЕ3,ЦДХ2,ЦДК7,ЦК20- указује на порекло гастроинтестиналног тракта. Након тога урађен је комплетан стејџинг:ЦТ гр.коша, МРИ абдомена и мале карлце без дисеминације основне болести. Виђена је некротична промена на МРИ абдомена која захавата цекум и асцеденс. Урађена је тотална колоноскопија где је виђена улцероинфилтративна промена у асцеденсу која захвата половину циркумференције и пролазна је за апарат, узете су биопсије-ПХ налаз: Аденокарцинома инт. коли Г3. Затим је болесница и оперисана по одлуци Онколошка комисија- (ОК) за туморе дебелог црева. Дефинтивни ПХ налаз: Аденокарцинома инт.коли пТ3Н2бМ1 (лгл 7/14) ЛВИ+ и ПНИ +.

Болесница је примила XIII серија полихемиотерапије (ПХТ) по протоколу Фолфох 4, у добром је општем стању сем јатрогене полинеуропатије градуса 1/2, лабараторијски налази у реф. опсегу, ЦЕА и ЦА 19-9 у константном порасту. Након тога рађена је ревизија стања основне болести: МРИ

абдомена указује на три ресектабилне фокалне промене у десном лобусу јетре. По одлуци ОК индикована неоадјувантна ПХТ по протоколу Фолфири, коју је болесница примила у IV серије. У међувремену урађено је молекуларно тестирање: Н и К- рас статус (ради се о Н и К- рас немутираном типу тумора).Потом је урађена ревизија стања основне болести: МРИ абдомена указује на појаву мултиплих промена у оба лобуса јетре. Обзиром на РАС статус примила комбиновану терапију по протоколу Кампто/Ербитух у VI серија. Међутим, контролни налази указују на даљу прогресију основне болести у јетреном паренхиму.

Приказан је неуобичајен случај метастатског КРК, његов пут дисеминације и прва клиничка презентација саме болести. Упркос лошој прогнози саме болести, види се значајност мултимодалног и тимског лечења.

RAS-мутирани карцином колоректума са метастазама у плућима код пацијента млађег животног доба – приказ случаја

RAS-mutated colorectal carcinoma with lung metastases in a younger patient – case report

Немања Станић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Колоректални карцином (КЦ) је трећи најчешћи карцином у свету, са 1.850.000 нових случајева на годишњем нивоу код оба пола (10,2 % свих карцинома), док је по морталитету на другом месту у свету (9,2%)[1]. У Србији је колоректални карцином на другом месту и код мушкараца (13,4%) и код жена (10.1%) по броју новооболелих, а по морталитету други по учесталости код мушкараца (12,7%), док је код жена трећи (10.8 %)[2]. Иако је морталитет у константном паду у последњих 20-ак година, инциденца КЦ је у порасту код оба пола испод 50 година, превасходно на рачун „левостраних" КЦ, поготово карцинома ректума, уз лошији исход лечења[3]. Увођењем бевацизумаба, а затим и других антиангиогенетских терапија, са утицајем на васкуларни ендотелијални фактор раста (VGFR), уз стандардну терапију довело је до побољшања ПФС и ОС код метастатског колоректалног карцинома[4].

Приказ случаја: Због појаве свеже крви у столици и неизражених болова у доњем делу трбуха, током периода од два месеца, пацијент од 36 годи-

на се јавља лекару крајем 2017. Лабораторијске анализе су уредне сем анемије ниског градуса. Без коморбидитета, хередитарно без оптерећења малигним болестима у ближој фамилији. Како је FOB био позитиван, одрађена је колоноскопија у октобру 2017. и на 28-ом центиметру је виђена улцерозно-вегетантна промена. Налази су допуњени са ЦТ абдомена и карлице на којима је потврђена ТУ промена на завршном делу дебелог црева, оквирних димензија 67x34 цм, без знакова дисеминације у осталим органима карлице и абдомена. Радиографија плућа је била уредног налаза. Оперисан је крајем октобра 2017. када је интраоперативно виђена ТУ промена сигмоидног колона, која инфилтрише суседну вијугу танког црева. Урађена је левострана хемиколектомија, са дисекцијом захваћене вијуге танког црева. Хистопатолошки је верификован интестинални карцином средњег градуса, стажиран pT4b N2 (6/13 позитивних лимфатика), 30% муцинозна компонента, са присутном лимфоваскуларном инвазијом, негативних ресекционих ивица. Крајем новембра 2017. је започета адјувантна примена FOLFOX терапије. Непосредно по почетку терапије је урађен и MR абдомена и карлице, без знакова релапса или реста основне болести, CEA и CA 19-9 су били у референтном опсегу. До априла 2018. примењено је осам циклуса FOLOFX терапије. Контролни MR абдомена и карлице у мају 2018. уредног налаза. CEA 7,52 ng/ml; CA 19-9 32.8 U/ml. Како је MR наредне контроле у августу био уредан, а забележен је скок CEA на 18.7 ng/ml и CA 19-9 84.8 U/ml, налази су допуњени са CT-ом на коме је виђен микронодуларни секундарни депозит на медијастиналној плеури левог хемиторакса. PET-CT је одрађен крајем октобра 2018. на коме је виђено накупљање радиофармака (РФ) у нодуларној промени 9x8 мм у антериороном сегменту горњег режња левог плућног крила (SUVmax 2.3), као и присуство мање количине слободне течности перихепатично и периспленично, у висцералном перитонеуму илеоцекално накупљање РФ (SUVmax 1.9). Донета је одлука да се промене испрате и контролни CT је урађен у јануару 2019. на коме су виђене две новоформиране микронодуларне промене у плућном паренхиму, са мањим течним колекцијама перихепатично и задебљанима на капсули јетре. Елевација маркера је у даљем позитивном тренду, са CEA 32.4 ng/ml и CA 19-9 189.3 U/ml. Урађен је RAS статус из калупа од операције и добијен је мутирани статус гена за K-RAS. Започета је примена хемиотерапије по FOLFOX-Bevacizumab протоколу, али након четири циклуса контролни скенер у марту 2019. показује даљу прогресију на плућима лево, уз стационарни налаз у абдомену. Маркери – CEA 59.6 ng/ml, CA 19-9 278.3 U/ml. Промењен је терапијски режим и

лечење је настављено са XT FOFLIRI, уз наставак bevacizumaba у личној режији. Прва контрола након četiri циклуса секундарне линије хемиотерапије у мају 2019. указује на CR на плућима лево, са стационарним налазом абдомена и падом ТУ маркера (CEA 20.6 ng/ml, CA 19-9 91.3 U/ml). Након осам циклуса у јулу 2019. се одржава CR на плућима, али са прогресијом болести у абдомену и на плеури (CEA 40.8 ng/ml, CA 19-9 117.9 U/ml). Како у даљем току долази до пораста азотних материја у биохемијским налазима, са виђеном хидронефрозом, постављене су обострано JJ сонде уретерално, са нормализацијом налаза. Поновљен је CT у августу са даљом прогресијом налаза у абдомену. У септембру 2019. је урађена максимална циторедукција са оментектомијом, спленектомијом, тоталном колектомијом, уз хипертермичку интраперитонеалну хемиотерапију са митомицином (40 мг). ХП је потврђен аденокарцином интестиналног порекла, са више од 80% муцинске продукције. Пацијент је тренутно у фази опоравка.

Закључак: Лечење RAS-мутираног метастатског колоректалног карцинома тренутно представља проблем због ограничених терапијских опција, као и доступности и ефикасности каснијих линија лечења. Посебан изазов представљају пацијенти млађег животног доба, имајући у виду лошију прогнозу и да се често ради о групи са неизраженим симптомима, код којих се карцином открива у одмаклом стадијуму. Потреба за новим, таргет-терапијама и перонализованим облицима лечења, као и раним скринингом код ове популације пацијената се намеће као императив.

Кључне речи: метастатски колоректални карцином, RAC мутиран, анти-ВЕГФ терапија, плућне метастазе
Key words: Metastatic colorectal cancer, RAS mutation, anti-VEGF therapy, lung metastases

Референце:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. GLOBOCAN 2018, Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Internet]. Available from: http://globocan.iarc.fr.
2. Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovi Batut". Cancer incidence and mortality in central serbia 2015. [internet] avaiable from http://www.batut.org.rs/download/publikacije
3. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. Mayo Clin Proc 2014; 89:216
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27: 1386–1422.

МЕТАСТАЗЕ У ЈЕТРИ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА
COLORECTAL CARCINOMA LIVER METASTASES

Брза прогресија метастатских промена на јетри након примењене хемиотерапије - приказ случаја / Rapid progression of liver metastases after chemotherapy – case report
Милана Кресоја, Млађан Протић, Биљана Кукић 205

Лечење метастаза у јетри након прогресије на прву линију системске терапије - приказ случаја / Treatment of liver metastases after progression to the first-line of systemic therapy - case report
Марија Ристић 206

Брза прогресија метастатских промена на јетри након примењене хемиотерапије - приказ случаја
Rapid progression of liver metastases after chemotherapy – case report

Милана Кресоја[1,2], Млађан Протић[1,2], Биљана Кукић[1,3]

[1] Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет Нови Сад, Србија; [2] Институт за онкологију Војводине, Клиника за оперативну онкологију, Сремска Каменица, Србија; [3] Институт за онкологију Војводине, Клиника за интерну онкологију, Сремска Каменица, Србија

У тренутку постављања дијагнозе колоректалног карцинома (КРК) 20-25% болесника има метастазе те је неопходан мултимодални терапијски приступ.

Мушкарац 39 година, оперисан фебруару 2016. године због карцинома ректума. Начињена предње ниска ресекција ректума и ресекција промене на граници V/VI сегмента јетре. Патохистолошки налаз указује на аденокарцином са муцинозном компонентом и метастазу истог у јетри. Постоперативни MRI абдомена указује на мултипле билобарне депозите у јетри. Индикована палијативна хемиотерапија (ХТ) у виду Folfox 4 у VI циклуса. Постерапијски MRI абдомена- потпуна регресија промена у јетри те је настављен исти третман до укупно 12 циклуса. Посттерапијски PET CT указује на промену у VIII сегменту јетре те је индикован FOLFIRI/Bevacizumab у VI циклуса. Због неутропеније и хипербилирубинемије, након VI циклуса одлучује се на ревизију болести. Посттерапијски MRI абдомена- стационаран налаз те је индиковано оперативно лечење. Одстрањене промене у IVb, V и VIII сегменту јетре. Четири месеца након операције контролни MRI абдомена показује релапс болести у виду де ново насталих промена на јетри. Индикован наставак терапије по истом протоколу. MRI абдомена након III циклуса указује на прогресију болести, К рас тестирање указује на мутирани тип те је настављена палијативна терапија са Folfox 4. Болесник

одлази у Турску где је начињена радиоемболизација десног режња након чега долази до развоја иктеруса. Идентификоване де ново промене у левом режњу јетре. Болеснику трансплантирана јетра са живог донора. Месец дана након трансплантације на PET CT идентификовани секундарни депозити у костима и трбуху. Ординирана палијативна антидолорозна радиотерапија кичме и Folfox 4. Након I серије болесник отпуштен на сопствени захтев на даљу кућну негу, након чега наступа exitus lethalis.

Петогодишње преживљавање оболелих од метастатског КРК је испод 8% што зависи од бројних фактора. Брза прогресија на примењену терапију се сматра лошим предиктивним фактором.

Кључне речи: колоректални карцином, метастаза, јетра, хемиотерапија.
Keywords: colorectal cancer, metastasis, liver, chemotherapy

Лечење метастаза у јетри након прогресије на прву линију системске терапије - приказ случаја
Treatment of liver metastases after progression to the first-line of systemic therapy - case report

Марија Ристић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Пацијенти са метастатским колоректалним карциномом чије су метастазе ограничене искључиво на јетру, подгрупа су која има најбољу прогнозу и најдуже преживљавање. Разлог томе лежи у чињеници да ови болесници имају већу могућност да буду подвргнути потенцијално куративној хирушкој ресекцији јетре. Због тога је конверзија иницијално нересектабилних метастаза у ресектабилне утемељени принцип лечења који може да оствари дуже преживљавање ових пацијената.

У пракси се примењују цитотоксични агенси (триплет или дублет) у комбинацији са биолошким лековима у циљу смањења волумена болести у јетри и реализације потенцијалне ресекције. Опште стање пацијента, локализација примарног тумора и RAC статус само су неки од фактора који детерминишу избор оптималне терапијске опције. Како нису сви пацијенти са метастазама у јетри подобни за ово комплексно лечење, неопходно је да одлука буде донета од стране мултидисциплинарног тима након анализе свих прогностичких параметара.

Приказ случаја: Мушкарац стар 58 година, без значајнијих коморбидитета, доброг општег стања, започео је лечење у нашој установи операцијом примарног тумора асцедентног колона априла 2017. По добијању патохистолошког налаза конзилијарно је одлучено да се лечење настави применом адјувантне хемиотерапије. Пацијент је у периоду од 6 месеци лечен капецитабином. Након слободног интервала од три месеца, по завршеном адјувантном лечењу, контролним ЦТ прегледом регистровано је постојање три метастатске промене у јетри. Примењена је хемиотерапија за потенцијално ресектабилне метастазе у јетри (оксалиплатин и флуоропиримидини) уз бевацизумаб. Након четири циклуса терапије остварена је парцијална регресија промена у јетри. С обзиром на повољан терапијски одговор учињена је ресекција промена у јетри а потом лечење настављено истом терапијом до укупно десет циклуса. Контролни ЦТ преглед након шест месеци од учињене операције указао је на прогресију болести у виду пет нових метастатских промена у јетри. РАС анализа показала је да нема детектованих мутација у анализираним генима. У даљем току примењена је секундарна системска хемиотерапија по ФОЛФИРИ протоколу. Након 6 циклуса уз додатак анти ЕГФР терапије поново је постигнута парцијална регресија метастаза у јетри.

Закључак: Пацијенти са метастазама у јетри треба да буду конзилијарно разматрани приликом сваке процене терапијског ефекта да би се избегла могућност превида постигнуте ресектабилности и омогућила правовремена ресекција јетре.

Кључне речи: метастазе у јетри, конверзиона терапија, ресекција
Keywords: liver metastases, conversion therapy, resection

УСМЕНЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ ОДАБРАНИХ АПСТРАКАТА
ORAL PRESENTATIONS OF SELECTED ABSTRACTS

Korelacija dužine pacijentovog odlaganja javljanja doktoru nakon pojave prvih znakova bolesti sa dijagnosticiranim stadijumom karcinoma dojke / The correlation of length of delayed patients' reporting to doctor after onset of the disease diagnosed with stage of breast cancer
Mersid Ćorović, Dalmir Ćorović, Mirjana Đurović, Salmin Salković, Svetlana Ćorsović 211

Карцином у дезним дојкама: могућност и лимити имиџинга
Наташа Првуловић Буновић, Јасмина Бобан 213

Cancer in dense breast: imaging feasibilities and limitations
Nataša Prvulović Bunović, Jasmina Boban 214

Status limfnih čvorova aksile nakon neoadjuvantne hemioterapije kod pacijentkinja operisanih zbog karcinoma dojke / Status of axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients treated for breast carcinoma
Nenad Lalović, Ognjen Čančar, Nikolina Dukić, Mašić Jelena, Popović Marko, Radanović Srđan 215

Risk factors for para-aortic nodes metastasis: preliminary analysis of far Eastern and Western centers
D'Ignazio A., Fujia K., Marrelli D., Marano L., Kamiya S., Hikage M., Tanizawa Y., Bando E., Roviello F., Terashima M. 216

Туморски маркер CA125 у предикцији преживљавања и ресектабилности узнапредовалог карцинома јајника / Tumor marker CA125 to predict survival and resectability of the advanced ovarian cancer
Слободан Маричић, Аљоша Мандић, Бојана Гутић, Дуња Коканов, Тамара Ђуричић, Немања Стефановић. 218

Хируршко лечење узнапредовалих форми тумора поглавине
Драгана Петровић-Поповић, Маријан Новаковић, Јелена Јеремић, Милан Стојичић, Марко Јовић 219

Surgical treatment of advanced tumors of the scalp
Dragana Petrović-Popović, Marijan Novaković, Jelena Jeremić, Milan Stojičić, Marko Jović . 220

Анализа потпуно ексцидираних случајева базоцелуларног карцинома у регији главе
Анђела Димкић Миленковић, Милан Јовановић, Јелена Јеремић, Марко Јовић 221

Analysis of completely excised of Basal Cell Carcinoma of the Head
Andjela Dimkić Milenković, Milan Jovanović, Jelena Jeremić, Marko Jović 222

Рани релапс фоликулараног лимфома - нови ентитет који захтева другачији приступ лечењу?
Мила Пурић, Душан Ристић Бранка Живковић, Ненад Миланović 223

Early relapsed follicular lymphoma- is it new entity with different treatment approach?
Mila Purić, Dušan Ristić, Branka Živković, Nenad Milanović 224

Да ли су сви ЛХРХ агонисти исти?
М. Вјештица, З. Гојковић, С. Јунгић, И. Ракита, Ј. Берендика, Б.Јаковљевић, Ј. Јованић 225

Are all LHRH agonists the same?
M. Vještica, Z. Gojković, S. Jungić, I. Rakita, J. Berendika, B. Jakovljević, J. Jovanić 226

Intrathecal HER targeted treatment for HER+ BC in a highly symptomatic patient – a case report
Milan Risteski 227

Combined organ-preserved treatment of early stage oral cavity carcinoma (ESOCC) by photodynamic therapy (PDT) and sentinel lymph node biopsy (SLNB).
F.E. Sevrukov, Y.A. Panaseykin, M.A. Kaplan, V.N. Kapinus, I.S. Spichenkova, A.G. Zamotina 229

Korelacija dužine pacijentovog odlaganja javljanja doktoru nakon pojave prvih znakova bolesti sa dijagnosticiranim stadijumom karcinoma dojke

The correlation of length of delayed patients' reporting to doctor after onset of the disease diagnosed with stage of breast cancer

Mersid Ćorović,[1] Dalmir Ćorović,[2] Mirjana Đurović,[1] Salmin Salković,[1] Svetlana Ćorsović,[1]

[1] Klinički centar Crne Gore,Clinical center of Montenegro; [2] Dom zdravlja Bijelo Polje, HCBP.

Uvod: Karcinom dojke ne predstavalja medicinsku hitnost, alizakašnjela dijagnoza bolesti i kasno započeti tretman može rezultirati daljim napredovanjem bolesti, što će poslijedično zahtijevati više invazivne hirurške zahvate, a nerijetko dovesti i do veće stope smrtnosti. Rasvjetljavanje što većeg broja faktora koji dovode do zakašnjelog javljanja simptomatičnih pacijenata sa karcinomom dojke doktoru, kao i utvrđivanje dužine pacijentovog odlaganja posjete doktoru je od ključne važnosti za blagovremeno započinjanje terapije bolesti.

Hipoteze: Kod oboljelih od raka dojke dužina pacijentovog odlaganja javljanja doktorunakon pojave prvih znakova bolesti kolerira sa dijagnosticiranim stadijumom bolesti. Kod oboljelih od raka dojke dužina pacijentovog odlaganja javljanja doktoru nakon pojave prvih znakova bolesti nije u korelaciji sa dijagnosticiranim stadijumom bolesti.

Tip istraživanja: Studija presjeka

Ciljevi: Utvrditi postojanje razlika u sociodemografskim karakteristikama, zdravstvenim karakteristikama, zdravstvenim navikama, u uočenim prvim znakovi-

ma bolesti i kliničkom stadijumu bolesti između ispitivanih grupa. Utvrditi prediktore dugog odlaganja pregleda pacijentica oboljelih od karcinoma dojke. Istražiti povezanost između dužine pacijentovog odlaganja javljanja doktoru nakon pojave prvih znakova bolesti i kliničkog stadijuma bolesti.

Ispitanici i metode: U studiju je bilo uključeno 50 pacijentica oboljelih od karcinoma dojke, koje su, na osnovu dužine odlaganja javljanja doktoru nakon pojave prvih znakova bolesti bile podijeljene u tri grupe. Prvu grupu su činile ispitanice sa odgodom javljanja doktoru kraćom od 1 mjesec, drugu grupu ispitanice sa odgodom 1-3 mjeseca, treću grupu ispitanice sa odgodom većom od 3 mjeseca. Kao instrument istraživanja je korišten anketni upitnik kojim su prikupljeni podaci o sociodemografskim, zdravstvenim karakteristikama, zdravstvenim navikama, prirodi prvih znakova bolesti. Podaci o karakteristikama tumora su uzetiizmedicinske dokumentacije. Istraživanje je provedeno u period na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Statistička obrada: Rezultati istraživanja su prikazani tabelarno i grafički putem apsolutnog i relativnog broja slučajeva, aritmetičke sredine (prosjeka) sa standardnom devijacijom. Za analizu razlika između promatranih grupa korišteni su Hi-kvadrat test uz korištenje Cochran-Mantel-Haensel modela za korekciju prema dobnim skupinama, Studentov t test i jednosmjerna analiza varijanse (ANOVA). Utjecaj pojedinih faktora na kasnijejavljanje je izvršena putem multivarijantne i bivarijantne logističke regresione analize. Rezultati svih navedenih tesova su smatrani statistički signifikantnim uz $p<0,05$ ili na nivou pouzdanosti od 95%. Analiza podataka je provedena korištenjem statističkih paketa IBM Statistics SPSS v21.0 (Chicago, Illinois; USA) i MedCalc 12.7 (Antwerp, Belgium)

Rezultati: Prosječna dužina trajanja odgode javljanja ljekaru je bila 45.2 ± 34.1 dan, i kretala se u rasponu od 5 dana do 120 dana. Ispitanice koje su živjele same, ispitanica koje nisu odlazile na sistematske preglede, ispitanica koje su imale klinički stadijum bolesti III/IV su imale signifikantno duže trajanje odgode javljanja ljekaru ($p<0,05$) u odnosu na ispitanice koje nisu živjele same, ispitanice koje suodlazile na sistematske preglede, ispitanice koje su imale klinički stadijum bolesti I/II. Među ispitanicama sa odgodom javljanja ljekaru dužom od 3 mjeseca je bilo signifikantno procentualno više ispitanica koje su imale klinički stadijum bolesti III/IV u odnosu na grupu ispitanica sa odgodom javljanja ljekaru kraćom od 1 mjesec, i grupu sa odgodom 1-3 mjeseca. Glavni prediktori odgođenog javljanja ljekaru kod ispitanica sa odgodom javljanja ljekaru od 1-3 mjeseca su bili neredovna posjeta ginekologu (OR=3.9), neobavljen sistematski pregled (OR=1.7), dob preko 65 godina (OR=1.4); a kod ispitani-

ca sa odgodom jevljanja ljekaru dužom od 3 mjeseca neredovna posjeta ginekologu (OR=6.4), dob preko 65 godina (OR=3.8), historija benignih promjena u dojci (OR=3.0). Kod ispitanica sa slabo diferenciranim tumorom GIII/IV sa produženjem perioda odgode javljanja ljekaru došlo je do statistički značajnijeg povećanja procenta ispitanica sa uznapredovalim stadijem bolesti (p=0.001) nego kod ispitanica sa dobrodiferenciranim tumorom GI/II (p=0.012)

Zaključak: Rezultati studije pokazuju da se može identificirati grupa žena kod koje se može očekivati odgođeno javljanje ljekaru, te da bi se mogao smanjiti broj uznapredovalih slučajeva karcinoma dojke ukoliko bi se sve žene nakon uočenih prvih znakova bolesti javile doktoru unutar jednog mjeseca.

Ključne riječi: karcinom dojke, zastoj, uznapredovali stadijum bolesti. breast cancer, delay, advanced stage of the disease.

Карцином у дензним дојкама: могућност и лимити имиџинга

Наташа Првуловић Буновић[1,2], Јасмина Бобан[1,2]

[1] Центар за имиџинг дијагностику, Институт за Онкологију Војводине, Сремска Каменица; [2] Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

Имиџинг радиолошки гландуларних, дензних, дојки представља дијагностички изазов. Дензно ткиво отежава детекцију патолошких промена у дојкама, посебно визуализацију не калцификованих карцинома, а такво ткиво и само по себи представља фактор ризика за настанак карцинома. Студије показују да је карцином за 1.8 до 6 пута учесталији код дензни у односу на липоматозне дојке. Мамографија је „златни стандард "у детекцији карцинома, посебно у масовном прегледу асимптоматских жена, али има и значајне лимите. Студије показују да је сензитивност мамографије у липоматозним дојкама и до 98%, а у гландуларним дојкама свега око 50%. Најједноставнија и најјефтинија метода као допуна мамографском прегледу је ултразвучна дијагностика, али је значајно зависна од опреме којом се врши, а посебно од искуства радиолога. Идеална допуна мамографском 2Д прегледу код дензних дојки је 3Д мамографија/томосинтеза, посебно када се врше у истом акту прегледа (2Д+3Д), када дојка не мења своју позицију при компресији. МР мамографија је високо сензитивна, али релативно ниже специфична имиџинг техника прегледа, и на жалост недоступна свима у нашим условима. МР мамографија је високо поузда-

на метода у детекцији инвазивног карцинома, а значајније је ниже сензитивна за ин ситу карциноме. Све студије које су евалуирале имиџинг дензних дојки рађене у претходној деценији на ИОВ у Сремској Каменици су наметнуле закључак и креирале протокол да се у рутински дијагностички алгоритам прегледа дензних дојки уврсти и мамографска 2Д+3Д опција, утразвучки преглед, а према потреби и МР мамографија. Циљ ових вишеструких прегледа је да се превазиђу појеиначни лимити наведених техника прегледа како би се редуковао броја лажно негативних налаза (карцинома и преканцероза) и како би лечење било правовремено и сврсисходније.

Кључне речи: дензна дојка, карцином, имиџинг

Cancer in dense breast: imaging feasibilities and limitations

Nataša Prvulović Bunović[1,2], Jasmina Boban[1,2]

[1] Diagnostic Imaging Centre, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [2] Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Imaging of radiologically glandular, dense breasts represents a diagnostic challenge. Dense tissue compromises detection of pathological process in the breast, especially visualization of cancers without calcifications; additionally, this type of tissue is a risk factor per se. Studies showed that breast cancer is 1.8-6 times more frequent in dense compared to lipomatous breasts. Mammography is "gold standard" in cancer detection, especially in population based examination of asymptomatic women; however, there are some substantial limitations. Studies showed that sensitivity of mammography in lipomatous breasts reaches 98%, while in glandular it is around 50%. The simplest and cheapest method complementary to mammography is the echosonography, but it is highly dependent on the equipment and radiologist's expertise. The ideal adjunct to 2D mammography in dense breasts is 3D mammography/ tomosinthesis, especially when performed in the same act (2D+3D), since breast does not alter its position during compression. Magnetic resonance (MR) mammography is a highly sensitive method, but with relatively low specificity and not so widely available in our conditions. MR mammography is highly reliable method for detection of invasive cancer; however the sensitivity is significantly lower for in situ cancers. All the studies that evaluated imaging of the dense breasts at Oncology Institute of Vojvodina in the last decade resulted in the conclusions and diagnostic protocol consisting of 2D+3D mammography, echosonography and, if necessary, MR mammogra-

phy. The aim of these combined examinations to overcome the limitations of single methods in order to reduce the number of false negative findings (cancers and precancerous lesions) and enable timely and adequate therapy.

Key words: dense breast, cancer, imaging

Референце:

1. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. JAMA. 2014;311:2499–507.
2. Kerlikowske K, Vachon CM. Breast density: more than meets the eye. J Natl Cancer Inst. 2016;108(10):djw128. doi: 10.1093/jnci/djw128
3. Melnikow J, Fenton J, Whitlock E, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, Shah K. Adjunctive screening for breast cancer in women with dense breasts: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, AHRQ Publication No. 14-05201-EF-2. Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville; 2015.
4. Karla Kerlikowske, Lin Ma, Christopher G. Scott, Amir P. Mahmoudzadeh, Matthew R. Jensen, Brian L. Sprague, Louise M. Henderson, V. Shane Pankratz, Steven R. Cummings, Diana L. Miglioretti, Celine M. Vachon, John A. Shepherd. Combining quantitative and qualitative breast density measures to assess breast cancer risk. Breast Cancer Res. 2017; 19: 97.
5. Johanna O. P. Wanders, Carla H. van Gils, Nico Karssemeijer, Katharina Holland, Michiel Kallenberg, Petra H. M. Peeters, Mads Nielsen, Martin Lillholm. The combined effect of mammographic texture and density on breast cancer risk: a cohort study Breast Cancer Res. 2018; 20: 36.

Status limfnih čvorova aksile nakon neoadjuvantne hemioterapije kod pacijentkinja operisanih zbog karcinoma dojke
Status of axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients treated for breast carcinoma

Nenad Lalović[1], Ognjen Čančar[1], Nikolina Dukić[2], Mašić Jelena[2], Popović Marko[1], Radanović Srđan[1]

[1] Univerzitetska bolnica Foča, Centar za hirurgiju, Medicinski fakultet Foča / University hospital Foča, Center of surgery, Medicine faculty of Foča
[2] Univerzitetska bolnica Foča, Odjeljenje za onkologiju, Medicinski fakultet Foča / University hospital Foča, Department of oncology, Medicine faculty of Foča

Uvod: Karcinom dojke je kompleksno oboljenje, a definitivni ishod bolesti najviše zavisi od stadijuma bolesti, bioloških karaktetristika samog tumora i inicijalnog liječenja.

Cilj rada: je da se ispita da li je broj odstranjenih i metastatski izmijenjenih limfnih čvorova značajno manji u grupi pacijentkinja koje su primile neoadjuvantnu hemioterapiju, za razliku od grupe pacijentkinja koje su primarno podvrgnute hirurškom liječenju karcinoma dojke sa disekcijom aksile bez primjene neoadjuvantne hemioterapije.

Metode: Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija kliničkog tipa. Istraživanjem je obuhvaćeno 200 pacijentkinja koje su operisane u elektivnom programu zbog karcinoma dojke. Sve pacijentkinje uključene u istraživanje su podijeljene u dvije grupe.

Prvu grupu su činile pacijentkinje koje su primarno liječene hirurškom terapijom (PTH), tj. kod kojih je primarno urađena disekcija prvog i drugog sprata limfnih čvorova aksile bez primjene hemioterapije. Drugu grupu su činile pacijentkinje kojima je urađena disekcija prvog i drugog sprata limfnih čvorova aksile nakon primjene neoadjuvantne hemioterapije (PNAT).

Rezultati: Ukupan broj odstranjenih limfnih čvorova aksilarnom disekcijom je bio značajno manji u grupi pacijentkinja liječenih NAT u odnosu na pacijentkinje liječene PHT. Takođe, značajno je veći broj pacijentkinja iz PNAT grupe (14%) kojima je odstranjeno manje od 10 aksilarnih limfnih čvorova, u odnosu na 3% pacijentkinja iz PTH grupe. Pacijentkinje iz PHT grupe su imale značajno veći broj limfnih čvorova zahavaćenih tumorskim tkivom u odnosu na pacijentkinje iz PNAT grupe.

Zaključak: Liječnje karcinoma dojke je multidisciplinarno. Neoadjuvantna hemioterpija zauzima sve značajnije mjesto u liječenju karcinoma dojke.

Risk factors for para-aortic nodes metastasis: preliminary analysis of far Eastern and Western centers

D'Ignazio A.[1], Fujia K.[2], Marrelli D.[1], Marano L.[1], Kamiya S.[2], Hikage M.[2], Tanizawa Y. [2], Bando E.[2], Roviello F.[1], Terashima M.[2]

[1] University of Siena, Siena, Italy; [2] Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan

Background: The appropriate extent of lymphadenectomy in advanced gastric cancer and who can really benefit from extended dissection remains worldwide controversial. The purpose of this study was to assess the risk factors for para-aortic node (PAN) metastasis between single high volume Eastern and Western centers and to identify differences between Italian and Japanese features of PAN positive cohort.

Materials and methods: We retrospectively analyzed consecutive patients who underwent gastrectomy with para-aortic node dissection (PAND) for advanced primary gastric tumor from 1995 to 2016 in Italian and in Japanese institutions. The clinical-pathological characteristics were compared between whole Easter and Western cohort and between only patients with metastasis in nodal station n° 16. Independent risk factors were identified by univariate and multivariate analysis; survivals curves relatively to nodal station 16 positivity, country, chemotherapy or up-front surgery was drawn.

Results: 292 patients (252 from Italy and 40 from Japan) met the inclusion criteria. The main significant differences in all patients are highlighted for sex, BMI, cardiac diseases and diabetes. On analysis of the lymphatic spread of GC into the 16 No. lymph node station according to JGCA, no statistical difference was observed between the Italian (22.6%)/Japanese patients (35%)(p = 0.112).

Patients with positive PAN shows poor survival (Hazard Ratio (HR) 4,73; 95% CI 3,23 – 6,91, p< 0.001). Upper location, tumor size > than 60 mm, diffuse and mixed histo-type as well as clinical N3 status are risk factors for PAN at multicentric analysis. Analyzing only 71 PAN positive patients, the cN parameter were found statistical different between Italians and Japanese (p<0.001). Survival curve shows that the 10-year overall survival was 5,3 % for Italians patients and 28,4% for Japanese (p < 0.001). Preoperative chemotherapy affects survival only in Japanese cohort.

Conclusions: This study can further validate, with Eastern and Western cohort, risk factors founded in previous Italian study. Despite not substantial differences in terms of characteristics between Italian and Japanese studied cohort underwent PAND with same surgical technique, Japanese survival is higher that Italian. Biological tumor factors, response to chemotherapy and different background must be further investigated.

Туморски маркер CA125 у предикцији преживљавања и ресектабилности узнапредовалог карцинома јајника
Tumor marker CA125 to predict survival and resectability of the advanced ovarian cancer

Слободан Маричић[1], Аљоша Мандић[1,2], Бојана Гутић[1,2], Дуња Коканов[1], Тамара Ђуричић[1], Немања Стефановић[1]

[1] Институт за онкологију Војводине/ Oncology Institute of Vojvodina; [2] Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет / University of Novi Sad, Faculty of Medicine

Увод: Најучесталије коришћен туморски маркер код карцинома јајника је CA125. Вредности CA125 се користе у процени прогресије, релапса и одговора на хемиотерапију.

Циљ: Утврдити однос вредности CA125 са преживљавањем и ресектабилношћу узнапредовалог карцинома јајника (УКЈ).

Методе: Ретроспективно се прикупљени подаци о преоперативним вредностима CA125 код 48 пацијенткиња са УКЈ које су примарно оперисане (ПО) и вредностима пре и после неоадјувантне хемиотерапије (НАХТ) код 28 пацијенткиња које су оперисане након примене НАХТ, као и подаци о нивоу туморске ресекције и преживљавању ових пацијенткиња.

Резултати: Утврђена је умерена негативна корелација између вредности CA125 пре третмана и постигнуте ресектабилности у целом узорку ($r=-0.31$, $p<0.05$). Код примарно оперисаних пацијенткиња су се преоперативне вредности CA125 значајно разликовале код групе са оптималном (<1цм) и групе са субоптималном ресекцијом (>1цм) (217 U/ml наспрам 650 U/ml, $p<0,01$). Код пацијенткиња које су оперисане након НАХТ, вредности CA125 и пре и после НАХТ се нису значајно разликовале у групама са оптималном и субоптималном ресекцијом ($p>0,05$). Укупно преживљавање се ни код ПО ни код НАХТ није значајно разликовало у три групе пацијенткиња са CA125 пре третмана <500; 500-1000; >1000 U/ml ($p>0,05$). Три групе са CA125 после НАХТ <30; 30-100; >100U/ml су имале значајну разлику у укупном преживљавању ($p<0.05$).

Дискусија и закључак: Наши резултати указују на ограничену вредност CA125 у предикцији ресектабилности и преживљавања. Вредност CA125 у моменту дијагнозе би могла послужити као додатни параметар у доношењу одлуке о примарном лечењу (хирургија или НАХТ), док би вредност

након хемиотерапије могла послужити као предиктор прогнозе, али је већи узорак неопходан за доношење дефинитивних закључака.

Кључне речи: CA125, карцином јајника, туморски маркер
Key words: CA125, ovarian cancer, tumor marker

Хируршко лечење узнапредовалих форми тумора поглавине

Драгана Петровић-Поповић, Маријан Новаковић, Јелена Јеремић, Милан Стојичић, Марко Јовић
Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички Центар Србије

Увод: Упркос свим превентивним мерама које се спроводе, чињеница је да се у XXI веку и даље дијагностикују узнапредовали, екстензивни тумори коже који перзистирају и по 20 и више година, посебно на регијама које су лако доступне прегледу као што су глава и врат. Поглавина представља посебну анатомску целину по својој грађи али и по начину пропагације тумора те код великих узнапредовалих тумора поглавине захтева посебан реконструктивни алгоритам.
Циљ: Приказ случајева узнапредовалих и екстензивних карцинома поглавине различите етиологије (меланом, апокрини карцином и пролиферативни трихилемални пиларни тумор) и приказ планирања оперативног лечења и реконстурктивних метода.

Методе: Прикази случајева и реконструктивних метода код пацијената који су лечени на Клиници за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, КЦС због узнапредовалих, екстензивних и егзулцерисаних тумора поглавине различите етиологије. Праћени су следећи фактори: пол, годиште и коморбидитети, трајање, величина и локализација тумора на поглавини као и присуство регионалних лимфних нодуса, потом, преоперативна евалуација, екцизионе маргине и тип реконструкције, као и постоперативно праћење према протоколу.

Резултати: Детаљан приказ евалуације, лечења и праћења пацијената са меланомом поглавине величине око 10 цм у пречнику, који перзистира више од две године, егзулцерисан, са секрецијом и крварењем, затим пацијент са више тумора на поглавини, лицу и врату величине око 10цм у

пречнику, сваки, који трају више од 4 године (базоцелуларни карцином и апокрини карцином) и пацијент са тумором величине 14 цм у пречнику који траје више од 20 година (пролиферативни трихилемални пиларни тумор) са секрецијом и крварењем.

Закључак: Из наведених приказа се може закључити да је могуће реконструисати велике дефекте поглавине комбинацијом локалних кожних режњева и аутотрансплантата парцијалне дебљине код старијих пацијената са коморбидитетима.

Кључне речи: тумори поглавине, узнапредовале форме

Surgical treatment of advanced tumors of the scalp

Dragana Petrović-Popović, Marijan Novaković, Jelena Jeremić, Milan Stojičić, Marko Jović

Clinic for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Center of Serbia

Background: Despite all preventive measures, the fact is that in the XXI century there are patients who ignore and neglect advanced skin tumors, sometimes more than 20 years. Unique anatomic arrangements present in the scalp modify the biology and consequently, the management of his type of skin cancer.

Objective: Case reports of patients with advanced tumors of the scalp, but different PH - Melanoma, Apocryne carcinoma and Proliferating trichilemmal (pilar) tumor with surgical treatment end reconstructive method.

Method: Patients with advanced tumors of the scalp, but different PH - Melanoma, Apocryne carcinoma and Proliferating trichilemmal (pilar) tumor.Patients were hospitalized in Clinic for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Center of Serbia. Analyzed characteristics were: patient factors (age, sex), tumor factors (duration, size, location of the lesion, presence of fixation and status of regional nodes), management (preoperative evaluation, extent of excision, type of closure and follow up.

Results: Evaluation of treatment and follow-up of patient with melanoma on the scalp, diameter 10cm, lasts 2 years with ulceration and bleeding than patient with three different tumors on the scalp and face which lasts more than 4 years (BCC and apocrine carcinoma) and patient with giant tumor on the

scalp about 14 cm diameter, patient neglected tumor for more than 20 years (Proliferating Trichilemmal pilar carcinoma)

Conclusion: In conclusion, it is possible to reconstruct large soft-tissue defect on the scalp with large local flaps combined with split grafts on patients with lot comorbidities. The question is what we can do to prevent the presents of patients with giant tumors of the scalp.

Keywords: advanced tumors, scalp

Анализа потпуно ексцидираних случајева базоцелуларног карцинома у регији главе

Анђела Димкић Миленковић[1], Милан Јовановић[1,2], Јелена Јеремић[1,2], Марко Јовић[1,2]

[1] Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички Центар Србије, Београд, Србија; [2] Медицински Факултет Универзитет у Београду

Увод: Главни циљ ексцизије хируршким путем је уклањање тумора уз пратећу хистолошку потврду чистих маргина. Пријављени степен случајева са потпуном ексцизијом базоцелуларног карцинома (БЦЦ) доста варира широм света. Циљ ове студије је да процени стопу потпуно ексцидираних БЦЦ-а на глави као и испитивање фактора који су у вези са истим.

Методе: У нашој студији испитивано је укупно 600 пацијената са 689 узастопних лезија. Они су подвргнути ексцизији БЦЦ главе, у нашој Клиници, од чега су 489 лезије потпуно ексцидиране. Локализација tumora, хистопатолошки подтип тумора, као и старост и пол, су ретроспективно анализирани з периоду Мај 2017. до Маја 2018. Године.

Резултати: Од укупно 689 потпуно је ексцидирано 489 лезија. Укупна стопа потпуне ексцизије била је 85%. Према нашим резултатима, регија лица је имала највећу инциденцу БЦЦ са највећим процентом јављања на носу (39%), образу (15%) и темпоралној регији (9,8%). Ови подаци су били статистички значајни. Хистопатолошки подтип је углавном био инфилтративан (28,45%) и нодуло-инфилтративан (24,39%). Није било статистички значајне разлике између мушкараца (56,86%) и жена (43,13%). Просечна старост код пацијената са потпуном ексцизијом била је 66 година,

Закључак: БЦЦ-и су често комплетно ексцидирани стандардним хируршким третманом. Стопе патохистолошких извештаја потпуних ексцизија су

компаративне са доступним податцима у литератури, и значајно повезане са локализацијом на лицу, нарочито на регији носа, као и инфилтративним и нодуларно-инфилтративним хистолошким подтповима тумора.

Кључне речи: базоцелуларни карцином, комплетна ексцизија, глава, хирургија

Analysis of completely excised of Basal Cell Carcinoma of the Head

Andjela Dimkić Milenković[1], Milan Jovanović[1,2], Jelena Jeremić[1,2], Marko Jović[1,2]

[1] Clinic for burns, plastic and reconstructive surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; [2] Medical Faculty University of Belgrade, Serbia

Introduction: The main goal of the basal cell carcinoma (BCC) surgical excision is to eradicate the tumour with the following histological confirmation of tumour-free surgical margins. The reported rate of cases with complete excision of BCC varies widely.

The purpose of this study is to evaluate the rate of completely excised BCCs as well as factors related to complete excision of the head.

Methods: In this study, were operated 600 patients with 686 consecutive lesions were evaluated. They surgically excised BCC of the head, in our Clinic, from which 498 patients were completely removed. Localisation of tumour, histopathological subtype of tumour, age and sex were analyzed between May 2017 and May 2018.

Results: Complete excisions occured in 498 of excised 686 lesions. The overall rate of complete excision was 85%. Our results showed that facial sites had the highest BCC incidence with peak rates seen on the nose (39%), cheek (15%), and temporal area (9,8%). That our finding were statistically significant. Histopathological subtype was mainly infiltrative (28,45%) and nodulo-infiltrative (24,39%). There was no verified statistically significant difference between men (56,86%) and women (42,13%). Mean age in patients with complete excision was 66 years.

Conclusion: BCCs were frequently completely excised by стандард plastic suregicals treatment. Results of histopathologic reported rates were compa-

rable with studies in the current literature and significantly associated with the location on the face and with infiltrative and nodular-infiltrative histologic types.

Keywords: basal cell carcinoma, complete excision, head region, surgery

Рани релапс фоликулараног лимфома - нови ентитет који захтева другачији приступ лечењу?

Мила Пурић, Душан Ристић Бранка Живковић, Ненад Миловић[1]
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Увод: Иако пацијенти са фоликуларним лимфомом (ФЛ) имају индолентан ток болести са дуготрајним ремисијама, мали проценат пацијената (20-25%) има лош исход због раног релапса или трансформације у агресиван лимфом.

Циљ: Анализа карактеристика рано-релапсирајућег ФЛ, корелација модалитета лечења и исхода.

Методе: Девет пацијената са рано-релапсирајућим ФЛ, дијагностикованих у Институту за онкологију и радиологију Србије у периоду од 2014 г до 2016 г.

Резултати: Просечна старост пацијената је била 64 године (опсег,48-69). Сви пацијенти су имали ФЛ (градуса 1-3). Болест је била у стадијуму III или IV са високим ФЛИПИ индексом. „Bulky" болест је била присутна код 8 пацијената. Просечно праћење је било 33 месеца (опсег, 6-57). Примарно-рефракторна болест је забележена код 3 пацијента који су имали „bulky" болест, спленомегалију и повишену серумску ЛДХ, примили не-антрациклински протокол, „R-CVP" и прогредирали током индукционог лечења. Шест болесника је лечено антрациклинским протоколом, „R-CHOP" са укупним степеном одговора (ОРР) 100% (50% ПР и 50% КР). Релапс је забележен током терапије одржавања „Rituximab"-ом током првих 8 месеци. Осам пацијената је примило „Fludarabin" базирану другу линију са ОРР од 89%. Један пацијент је умро због „Richter"-ове трансформације током терапије Флударабином. Један пацијент, трансплантациони кандидат, је имао озбиљне инфективне компликације током високодозне терапије, али је касније одлично одговорио на локалну радиотерапију (РТ). Други релапс је документован код три пацијента, који су лечени локалном РТ са одличним одговором.Седам пацијената је још увек живо и у ремисији.

Закључак: Постоји потреба за раном идентификацијом ФЛ пацијената код којих је постојећа имунохемиотерапија субоптимална и студије за откривање набољих терапијских опција за ове болеснике.

Кључне речи: Не-Хочкинов лимфом, Рефракторни лимфом, Терапија

Early relapsed follicular lymphoma- is it new entity with different treatment approach?

Mila Purić, Dušan Ristić, Branka Živković, Nenad Milanović
Insitute for oncology and radiology of Serbia, Belgrade

Background: Although most patients with follicular lymphoma (FL) follow an indolent course with long lasting remissions, small proportion of patients (20-25%) have worse outcome due to early relapse or transformation to an aggressive lymphoma.

Aim: To analyze the features of early-relapsed FL, correlation between the treatment and outcome.

Methods: 9 patients with early relapsed FL, were diagnosed in Institute for radiology and oncology of Serbia in period from 2014y to 2016y.

Results: Median age of patients was 64 years (range,48-69). All patients were diagnosed with FL (grades1-3). All patients presented with stage III or IV disease and high FLIPI. Bulky disease was present in 8 patients. The median follow up was 33 months (range, 6-57). Primary refractory disease was registered in 3 patients that had bulky disease, splenomegaly and elevated LDH, who received non-anthracyclin based regimen, R-CVP and progressed during induction therapy. Six patients were treated with anthracyclin based regimen, R-CHOP with ORR of 100% (50% PR and 50% CR). Relapse was documented during Rituximab maintenance within first 8 months. Eight patients received Fludarabin based second line regimen with ORR of 89%. One patient died due to Richter transformation during Fludarabin treatment. One, transplant eligible, patient experienced severe infectious complications following high dose therapy, but later responded on local radiotherapy (RT). Second relapse was registered in three patients. They were treated with involved field RT with good response. Seven patients were still alive and remained in achieved response.

Conclusion: There is need to upfront identify FL patients, for whom existing strategies are suboptimal and studies to inform the best options for these patients.

Key words: Non Hodgkin lymphoma, Refractory lymphoma, Therapy

Да ли су сви ЛХРХ агонисти исти?

М.Вјештица[1], З.Гојковић[1], С. Јунгић[1], И. Ракита[1], Ј. Берендика[1], Б. Јаковљевић[2], Ј. Јованић[3]

[1] Клиника за онкологију УКЦ РС Бања Лука; [2] Клиника E-STETIC Бања Лука; [3] Клиника за кардиоваскуларне болести Бања Лука

Увод: Карцином простате (ПЦ) је други по учесталости карцином у мушкој популацији, а како у већини случајева има добру прогнозу и дуго преживљавање, његова преваленца је знатно већа у односу на друге карциноме и сматра се да тренутно има око 3 724 658 пацијента са карциномом простате. Најчешћи подтип карцинома простате је аденокарцином који се среће у 90%–95% случајева. Аденокарцином простате је андроген зависан и његов раст је под утицајем тестостерона. Примарно лијечење ПЦ се темељи на блокади тестостерона, било да се она постиже хируршком кастрацијом или примјеном хормонске терапије ЛХРХ агонистима/антагонистима ± антиандрогенима. На тржишту постоји велки број ЛХРХ агониста/антагониста и антиандрогена различитих произвођача и у различитим дозним облицима који би требали са снижавају ниво тестостерона у крви као и хируршка кастрација тј. испод 20 нг/дЛ.

Циљ: Циљ овог рада је да се у реалним клиничким условима испита ефикасност четири различите формулације ЛХРХ агониста који се најчешће користе код нас у смислу процјене њихове ефикасност и сигурности.

Пацијенти и методе: Истраживање је спроведено као проспективна опсервациона студија код 62 пацијента са аденокарциномом простате у Клиници за онкологију УКЦ РС, Босна и Херцеговина. Пацијенти су рандомизовани у 4 групе које су примале леупрорелин ацетат (I н=16 3,75 мг, II н=14 7,5 мг, III н=16 22,5 мг и IV н=16 45 мг) + бикалутамид 50 мг по. једном дневно.

Резултати: Нису постојале значајна демографске разлике међу пацијентима. Најбољи терапијски одговор снижења средње вриједности тестос-

терона постигнут је у групи IV, али не постоји значајна статистичка разлика између група. Највећи проценат пацијената код којих је постигнут кастрациски ниво тестостерона (ORR), је био у групи II и то послије 6 мјесеци примјене терапије 100%. Најбоља контрола болести у односу на снижење средње вриједности тПСА постигнут је у групи IV и III . Нежељени догађаји (AE) су се јавили код 61% пацијената, сви AE су били гр 1 и 2, а разликовали су се међу групама: група I (валунзи 13% и трњење у ногама 13%), група II (пораст тјелесне масе 18%), група III (појачано знојење 22%) и група IV (хиперхолестеремија 22%).

Закључак: Резултати наше студије су у сагласности са сличним студијама спроведеним у свијету. У односу на брзину постизања андрогене супресије и терапијски одговор не постоји статистички значајна разлика међу групама, али у односу на нежељене ефекте постоје значајне разлике. Најмање нежељених ефеката било је у групи IV. У групи I најчешћи нежељени ефекат били су валунзи и болови у ногама, док су у осталим групама најчешћи нежељени ефекти били пораст тјелесне масе и хиперхолестеремија.

Кључне ријечи: карцином простате, хормонска терапија, упоредна анализа

Are all LHRH agonists the same?

M. Vještica[1], Z. Gojković[1], S. Jungić[1], I. Rakita[1], J. Berendika[1], B. Jakovljević[2], J. Jovanić[3]

[1] Oncology Clinic UKC RS Banja Luka; [2] E-STETIC Clinic Banja Luka; [3] Clinic for Cardiovascular Diseases Banja Luka

Background: Prostate cancer (PC) is the second most common cancer among men. In most cases the prognosis is good and men get to live long. Its preveilance is way too big in comparison with other cancer types and it is believed that there are over 3.724 658 cancer prostate patients in the world today. The most common subtype of prostate cancer is adenocarcinoma which is found in 90-95% cases. Adenocarcinoma prostate is androgen-dependent and its growth is controlled by testosterones. The primary PC treatment is based on testosterone blockers, whether it was obtained by surgical castration or hormone therapy LHRH agonists\antagonists +. Antiandrogen. There is a huge number of LHRH agonists\antagonists +. Antiandrogen on the market made by various manufacturers and in different dosage forms which should lower testosterone level in blood, the same as surgical castration, which is below 20 ng/dL.

Aims: The aim of this study is to examine the efficiency of four different LHRH agonists formulations in the real clinical conditions, and which are commonly used here , in order to estimate their efficiency and safety.

Patient and methods: The research was conducted as a prospective observational study of 62 adenocarcinoma patients in Oncology clinics UCC RS Bosnia and Herzegovina.The patients were randomized in four groups. They were treated with leuprorelin acetate (I n=16 3,75mg ,II n=14 7,5mg, III n=16 22,5 mg and IV n=16 45 mg) + bicalutamide 50mg once a day.

Results: There were not any significant demographical differences among patients. The best results of the therapy were reached in the group IV where the level of testosterone was lower. But there weren't any significant statistical differences among groups. The highest percentage of patients who achieved castrate level of testosterone (ORR) was in group II . They used 100% of therapy for six months. The best disease control regarding the decrease of the average value of tPSA was achieved in groups IV and III. The adverse effects appeared in 61% of patients . All the AE were gr 1 and 2 and they differed among groups : group I flushing 13% tingling in the legs 13%) group II (increased body weight 18%) group III (increased sweating 22%) and group IV(hypercholesteremia 22%).

Conclusion: The results of our study are in accordance with the similar studies carried out worldwide . There was not statistically significant differences in groups concerning the time limit in obtaining the androgen suppression ,but there were significant differences in adverse effects. Group IV had the lowest level of adverse effects . The most common adverse effects in group I were flushing and leg pain, while the other groups had increased body weight and hypercholesteremia.

Keywords: prostate cancer, hormone therapy, comparative analysis

Intrathecal HER targeted treatment for HER+ BC in a highly symptomatic patient – a case report

Milan Risteski

Zan Mitrev Clinic, Skopje, Macedonia

Introduction: There are a very few, all of them phase I, single institution trials, describing the efficacy and safety of Trastuzumab delivered intrathecaly for pa-

tients with CNS involvement of the HER+ disease, and one ongoing, still recruiting trial with dual HER inhibition, intrathecal Trastuzumab + Pertuzumab.[1, 2, 3, 4]

Aim: With a lots of questions unanswered, about the maximal or minimal dose, dose scheduling, , a total lack of sponsoring such trials, still they offer a totally new insight of the benefit of the intrathecal delivery, because delivered via systemic application, an extremely low portion of Trastuzumab passes through the BBB. Our case report is just a public call for clinicians not to underestimate the possibility of intrathecal application of biologic therapy, especially MABs.

Methods - Case Report: Our case is ER-, HER+, from the onset metastatic BC, primary + skeletal + pulmonary + hepatic MS, classically treated with dose-dense ACx4 followed by Tx4 and Herceptin, with PET CT confirmed complete response, but few months after, she developed several CNS lesions. The WBRT treatment, 10 fractions, TTD=30 Gy, offered short term benefit, so, the patient was started intrathecal Trastuzumab administration, that is ongoing.

Results: So far, the patient underwent loading intrathecal dose, 2 times weekly 80 mg Traztuzumab, for 4 weeks, now she is at a weekly dose of 80 mg, delivered via epidural catheter, concurrently with systemic Trastuzumab she has been treated ever since the onset, a year ago. NMR findings present stable disease in CNS, while PET CT still presents complete response outside CNS.

1. J Immunother Cancer. 2015; 3: 41.Published online 2015 Sep 15. doi: 10.1186/s40425-015-0084-y PMCID: PMC4570757 PMID: 26380087 Intrathecal trastuzumab: immunotherapy improves the prognosis of leptomeningeal metastases in HER-2+ breast cancer patient, Nu T. Lu, Jeffrey Raizer, Erwin P. Gabor, Natalie M. Liu, James Q. Vu, Dennis J. Slamon, and John L. Barstis
2. European Journal of Cancer 95 (2018) 75e84 Phase I feasibility study for intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2 positive breast carcinomatous meningitis Claire Bonneau, Gilles Paintaud, Olivier Tre´dan, Coraline Dubot, Ce´line Desvignes, Ve´ronique Dieras, Sophie Taillibert, Patricia Tresca, Isabelle Turbiez, Jacques Li, Christophe Passot, Fawzia Mefti, Emmanuelle Mouret-Fourme, Emilie Le Rhun, Maya Gutierrez
3. International Journal of Radiation Oncology, Clinical Outcomes of Breast Leptomeningeal Disease Treated with Intrathecal Trastuzumab, Intrathecal Chemotherapy, or Whole Brain Radiation Therapy, DOI: https://doi.org/10.1016/S0360-3016(19)30416-X, Volume 103, Issue 5, Supplement, Page E7, Nicholas B. Figura, Homan Mohammadi, Victoria T. Rizk, Brittany Evernden, Sepideh Mokhtari, Michael Yu, Timothy J. Robinson, Arnold B. Etame, Nam D. Tran, Roberto Diaz, Hatem Soliman, Heather Han, Solmaz Sahebjam, Peter A. Forsyth, Kamran A. Ahmed
4. Acta Oncologica, 52:1, 175-178, DOI: 10.3109/0284186X.2012.689857 https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.689857 Rapid clinical and radiographic improvement after intrathecal trastuzumab and methotrexate in a patient with HER-2 positive leptomeningeal metastases Jennifer Martens, Padmaja Venuturumilli, Lindsey Corbets & Daniel Bestul,

Combined organ-preserved treatment of early stage oral cavity carcinoma (ESOCC) by photodynamic therapy (PDT) and sentinel lymph node biopsy (SLNB).

F.E. Sevrukov, Y.A. Panaseykin, M.A. Kaplan, V.N. Kapinus, I.S. Spichenkova, A.G. Zamotina

Medical Radiological Science Center A.F. Tsiba – branch of FGBU "NMRC" Radiology

Abstract: Standard treatment of squamous cell carcinoma (SCC) of oral cavity consists from surgery, chemo and radiation therapy depending from the stage. Such treatment tactic, even in early stage, leads to functional and aesthetic defects. Also necessity and type of neck dissections (in N0 cases) is still controversially. Some authors emphasize lack necessity of selective neck dissection (SND) if depth of invasion <7mm and no other and no other adverse factors presents. However, some clinical trials showed bad prognosis, and worse locoregional control if SND in N0 cases not done. High effectiveness of PDT in radical treatment of ESOCC has been already proved. One of disadvantages is impossibility of evaluation such adverse factors as perineural and perivascular invasion, and status of margins, to determinate necessity of neck dissection in clinically N0 cases. SLNB method is widely spread in melanoma treatment and proved to be highly effective. Also it can be used in SCC of oral cavity.

Aims: Explore the possibility of PDT in combination with SLNB methods in ESOCC in clinically N0 cases and depth of invasion <7mm. Evaluate oncological, functional and aesthetic outcomes.

Materials and methods: To patients (N=10) with ESOCC was performed combined treatment: PDT of primary tumor with SLNB. Sex: 6 male and 4 female. Age was 41-65 years old. Histologically – SCC in all cases. Stage Tis-T2 and clinically N0 stages. Depths of invasion of primary tumors in all cases was <7mm according to ultrasound and MRI. No distant metastasis. PDT was performed with chlorine based photosensebilizator. Double sentinel lymph node diagnostics was performed – both using radionuclide method and photodiagnostics.

Results: In 9 cases was achieved a complete response no other treatment of primary tumors was necessary. In 1 patient after first PDH in primary site a copious granulation process was presented (no recurrence according to biopsy) which required one more PDT. All patients signed perfect functional

and aesthetic results, due to questionnaires. In 9 cases no lymph node involvement was detected. In 1 patient micrometastasis of SCC detected in sentinel lymph node, what recued neck dissection realization. Cancer free survival was 100% in 1 year follow up period.

Conclusion: PDT of ESOCC Tis-T2N0M0 as radical treatment is highly effective, and allows to achieve good functional and aesthetic result, without deficiency of oncological radicalism. SLNB can be used to determinate neck node involvement in clinically N0 cases.

ИЗЛОЖБА ПОСТЕРА
POSTER EXIBITION

ЦТ критеријуми ресектабиности карцинома панкреаса
Данка Петровић, Наташа Првуловић – Буновић, Предраг Петровић, Ото Аџић 233
CT criteria of the resectability of pankreas carcinoma
Danka Petrović, Nataša Prvulović - Bunović, Predrag Petrović, Oto Adžić 235
Системска терапија дуалном блокадом трастузумабом и пертузумабом, HER2 позитивног карцинома дојке-приказ случаја
Јелена Владичић Машић, Николина Дукић, Ненад Лаловић, Слађана Поповић 237
Systemic treatment with dual targeting with trastuzumab and pertuzumab HER2 positive breast cancer - case report
Jelena Vladičić Mašić, Nikolina Dukić, Nenad Lalović, Slađana Popović 239
Примена вештачке интелигенције у доношењу одлуке о примени терапије радиоактивним јодом
Марина Поповић, Милош Николић, Љиљана Мијатовић Теодоровић 241
Using artificial intelligence to decide whether or not to give radioactive iodine therapy
Marina Popović, Miloš Nikolić, Ljiljana Mijatović Teodorović 242
Недиферентовани плеоморфни сарком коже: приказ случаја
Марко Јовић, Јелена Јеремић, Драгана Петровић Поповић, Милана Јуришић, Александра Штулић 243
Undifferentiated pleomorphic sarcoma: a case report
Marko Jovic, Jelena Jeremic, Dragana Petrovic Popovic, Milana Jurisic, Aleksandra Stulic 244
Нежељени ефекти терапије инхибиторима тирозин киназа код пацијената са узнапредовалим аденокарциномом плућа лечених на Институту за онкологију и радиологију Србије
Вера Јокић, Милена Чавић, Даворин Радосављевић, Марија Ристић, Неда Николић, Владимир Николић, Јелена Спасић 244
Tyrosine kinase inhibitor-induced toxicity in advanced lung adenocarcinoma patients treated at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia
Vera Jokić, Milena Čavić, Davorin Radosavljević, Marija Ristić, Neda Nikolić, Vladimir Nikolić, Jelena Spasić 246
Значај иницијалног мултидисциплинарног приступа у лијечењу карцинома мокраћног мјехура – приказ случаја
Гојковић Зденка, Ракита Иванка, Јунгић Саша, Ђокановић Дејан, Никић Гордан, Пекић Љубица, Берендика Јелена 247
The importance of an initial multidisciplinary approach in the treatment of bladder cancer - case report
Gojković Zdenka, Rakita Ivanka, Jungić Saša, Đokanović Dejan, Nikić Gordan, Pekić Ljubica, Berendika Jelena 248
Хируршко лечење два различита тумора коже на постопекотинском ожиљку
Драгана Петровић-Поповић, Маријан Новаковић, Јелена Јеремић, Милан Стојичић, Марко Јовић 249
Surgical treatment of two different skin tumors on burn scar
Dragana Petrović-Popović, Marijan Novaković, Jelena Jeremić, Milan Stojičić, Marko Jović 250

Примјена гранулоцитно стимулишећег фактора (G-CSF) - наша искуства
Гојковић Зденка, Јунгић Саша, Ракита Иванка, Ђоканović Дејан, Никић Гордан, Пекић Љубица, Берендика Јелена 251
Use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)- single institution experience
Gojković Zdenka, Jungić Saša, Rakita Ivanka, Đokanović Dejan, Nikić Gordan, Pekić Ljubica, Berendika Jelena 252
Реконструкције вулве након екстензивних онколошких ресекције – прикази случаја
Јелена Јеремић, Марко Јовић, Драгана Петровић Поповић, Александра Штулић, Милана Јуришић 253
Vulvar reconstruction after oncological resections – case reports
Jelena Jeremić, Marko Jović, Dragana Petrović Popović, Aleksandra Štulić, Milana Jurišić. 254
Токсични ефекти узроковани терапијом метастатског меланома BRAF и MEK инхибиторима - приказ случаја
Јелена Владичић Машић, Николина Дукић, Ненад Лаловић, Слађана Поповић 255
Ангиосарком узрокован зрачењем након карцинома дојке: серија приказа случајева
Марина Чаламаћ, Зоран М. Томашевић, Ивана Минић, Кристина Шеровић, Ивана Божовић-Спасојевић, Вера Јокић, Јелена Облаковић-Бабић 256
Radiation-induced angiosarcoma after breast cancer: case series
Marina Čalamać, Zoran M. Tomašević, Ivana Minić, Kristina Šerović, Ivana Božović-Spasojević, Vera Jokić, Jelena Oblaković-Babić 257
Нова ревидирана 2018 ФИГО класификација карцинома цервикса - шта радиолог треба да зна
Шћепановић Бојана, Првуловић Буновић Наташа, Мандић Аљоша 258
Newly revised 2018 FIGO classification of cervical cancer - what radiologist should know
Šćepanović Bojana, Prvulović Bunović Nataša, Mandić Aljoša 260
Солитарна метастаза карцинома бубрега у дојци – приказ случаја / Solitary metastasis of kidney cancer in the breast - case report
Николина Дукић, Јелена Владичић-Машић, Ненад Лаловић, Данијела Батинић-Шкипина, Мирјана Ђук 261
Алвеоларни рабдомиосарком код младе одрасле особе: приказ случаја
Николина Мирчета, Тамара Вишекруна. 262
Alveolar Rhabdomyosarcoma in young adult: a case report
Nikolina Mirceta, Tamara Visekruna 263
Постоји ли граница између цитотоксичног и антиметастатског ефекта селективних инхибитора хистон деацетилазе 6 код солидних тумора?
Катарина Николић, Душан Ружић, Милан Бељкаш, Милош Петковић, Sheraz Gul, Juan F. Santibanez, Татјана Срдић-Рајић 264
Is there a borderline between cytotoxic and antimetastatic effects of selective Histone deacetylase 6 inhibitors in solid malignancies?
Katarina Nikolic, Dusan Ruzic, Milan Beljkas, Milos Petkovic, Sheraz Gul, Juan F. Santibanez, Tatjana Srdic-Rajic 265
Coexistence of TERT promoter and BRAF mutations in metastatic melanoma
Radevic Tatjana, Jovandic Stevo, Bukumiric Zoran, Rajovic Milica, Mijuskovic Zeljko, Magic Zvonko, Kandolf Sekulovic Lidija 266
Прогностички параметри код пацијената са метастазама колоректалног карцинома у јетри описаних након конверзионе био-хемиотерапије
Миљана Џунић, Мирјана Станић, Саша Динић, Иван Петковић, Светислав Врбић, Мирослав Стојановић . 268
Prognostic parameters in patients with resected colorectal liver metastases after conversion bio-chemotherapy
Miljana Džunić, Mirjana Stanić, Saša Dinić, Ivan Petković, Svetislav Vrbić, Miroslav Stojanović 269

ЦТ критеријуми ресектабиности карцинома панкреаса

Данка Петровић[1], Наташа Првуловић – Буновић[1,2], Предраг Петровић[3], Ото Аџић[1]

[1] Центар за имиџинг дијагностику, Институт за онологију Војводине, Сремска Каменица; [2] Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; [3] Ургентни центар, Клинички центар Војводине, Нови Сад

Карцином панкреаса релативно је чест тумор са инциденцијом од 7,6 на 100.000 становника годишње у западној Европи, чинећи око 5% свих карцинома. Упркос ограниченој величини тумора, већина карцинома главе панкреаса у време постављања дијагнозе је нересектабилна (око 80%), било због локалног проширења тумора (40%) или присуства удаљене метастатске болести (40%).

Аденокарцином панкреаса генерално има лошу прогнозу са 5-годишњим преживљавањем од око 8%, због чега је од највећег значаја преоперативна процена локалне ресектабилности карцинома панкреаса због даљег планирање хируршког лечења, неоађувантне/ађувантне терапије или палијативног збрињавања болесника.

Комплетна хируршка ресекција са негативним маргинама представља једино потенцијално лечење са нешто бољим прогностичким факторима. Због тога је одређивање ресектабилности тумора панкреаса од највећег значаја, у смислу патохистолошке евалуације ресецираног специмена. Ресецирани специмен се класификује у три категорије према „the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (UICC)": негативне ресекционе маргине (R0), микроскопска инфилтрација тумора(R1), или макроскопски резидуални тумор (R2). P класификација има клинички и терапијски значај јер је снажан прогностички предиктор.

У јапану 2016. г. је начињена последња ревизија интернационалног водича за преопеартивну ЦТ процену ресектабилности карцинома панкре-

аса када је Интернационални комитет за панкреатологију донео консензус у коме је имплементирао два водича за преоперативну процену екстензивности и ресектабилности тумора: водич „the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline of PDAC" који се заснива на евалуацији туморске екстензије и васкуларне инвазије помоћу дијагностичког модалитета динамске контрастне компјутеризоване томографије (ЦТ); и који категоризује тумор у три класе према присуству/одсуству васкуларне инвазије: ресектабилан, потенцијално ресектабилан и нересектабилан. И други водич „Japan Pancreas Society (JPS) „ који укључује у ресектабилност и инвазију суседних структура и органа дуоденума, желуца, колона, ретроперитонеума, порталне вене и њених притока, магистралних артерија (АМС, хепатичне артерије, целијачне артерије , аорте), присуство удаљених метастаза, и др.

Консензус налаже да је неопходно болест и болесника посматрати кроз 3 категорије: анатомску (инвазија васкуларних и околних паренхимских структура), биолошку (потенционално ресектабилни тумор у корелацији са клиничким суспектним парамерима на удаљену дисеминацију болести ниво ЦА 19-9 >500ij/мл, позитиван ПЕТ ЦТ) и кондициону (пацијенти са потенцијално ресектабилним тумором и ЕЦОГ перфоманс статусом 2 и мање).

Потенцијално ресектабилни карциноми панкреаса са инвазијом васкуларних структура, а уколико клинички и ЕЦОГ перфоманс статус дозвољавају, могу проћи неоађувантну терапију ради превођења тумора у ресектабилну форму када се употребљава агресивнија хируршка терапија парцијалне панкреатикодуоденектомије према „Whipple-u" или пилорус-поштедне панкреатикодуоденектомије. Уколико се током експлоративне лапароскопије уочи да се ради о нересектабилном карциному, приступа се палијативној хирургији тзв. «двоструки бајпас» (гастро-ентеростомија и хепатицојејуностомија) или се начини перкутана билијарна дренажа са имплантацијом стента.

Кључне речи: карцином панкреаса, ресектабиност, васкуларна инвазија, цт евалуација

CT criteria of the resectability of pankreas carcinoma

Danka Petrović[1], Nataša Prvulović - Bunović[1,2], Predrag Petrović[3], Oto Adžić[1]

[1] Centre for imaging diagnostic, Institut of oncology of Vojvodina, Sremska Kamenica; [2] Faculty of Medicine - University of Novi Sad; [3] Emergency center, Clinical center of Vojvodina , University of Novi Sad, Serbia

Pancreatic cancer is a relatively common tumor with an incidence of 7.6 per 100,000 in Western Europe, accounting for about 5% of all cancers. Despite the limited size of the tumor, most pancreatic cancers at the time of diagnosis are unresectable (about 80%), either due to local tumor enlargement (40%) or the presence of distant metastatic disease (40%).

Pancreatic adenocarcinoma generally has a poor prognosis with a 5-year survival of about 8%, which is why preoperative assessment of local pancreatic cancer resectability is of paramount importance for further planning for surgical treatment, neoadjuvant / adjuvant therapy, or palliative care.

Complete surgical resection with negative margins is the only potential treatment with slightly better prognostic factors. Therefore, determining the resectability of pancreatic tumors is of paramount importance, in terms of pathohistological evaluation of the resected specimen. The resected specimen is classified into three categories according to the „American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (UICC)": negative resection margins (R0), microscopic tumor infiltration (R1), or macroscopic residual tumor (R2) . The R classification has clinical and therapeutic significance as it is a strong prognostic predictor.

The last revision of an international guide to preoperative CT assessment of pancreatic cancer resectability was in Japan 2016. when the International Committee for Pancreatology reached a consensus implementing two guides for preoperative evaluation of tumor extensibility and resectability: „the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline of PDAC" is based on the evaluation of tumor extension and vascular invasion using the diagnostic modality of dynamic contrast computed tomography (CT); and which categorizes the tumor into three classes according to the presence / absence of vascular invasion: resectable, borderline resectable, and unresectable. And another guideline the „Japan Pancreas Society (JPS)" that involves the resectability and invasion of adjacent structures and organs of the duodenum, stomach, colon, retroperitoneum, portal vein and its tributaries, main arter-

ies (AMS, hepatic arteries, celiac arteries, aortas), presence distant metastases, et al.

The consensus requires that the patient should be evaluated through 3 categories: anatomical (invasion of vascular and surrounding parenchymal structures), biological (potentially resectable tumor in correlation with clinical suspected paramers to distant dissemination CA 19-9 > 500 ij / ml, positive PET CT) and the condition (patients with potentially resectable tumor and ECOG perfomans status 2 or less).

Potentially resectable pancreatic cancers with invasion of vascular structures, if clinical and ECOG perfomance status permit, may undergo neoadjuvant therapy to understaging tumors into resectable form when using more aggressive surgical resection partial pancreaticoduodenectomy according to Whipple or the modern variant, the so-called , pylorus-preserving' pancreaticoduodenectomy.. If during explorative laparoscopy it is revealed that it is an unresectable cancer, palliative surgery that is called „double bypass" (gastro-enterostomy and hepaticojejunostomy) or percutaneous biliary drainage with stent implantation is done.

Keywords: pancreatic cancer, resectability, vascular invasion, ct evaluation

Literature:

1. National Comprehensive Cancer Network web-site. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma, version 2.2015. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf. Accessed December 30, 2015 [Google Scholar] https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.18595
2 Andersson R, Vagianos CE, Williamson RC. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB (Oxford). 2004;6(1):5–12. doi:10.1080/13651820310017093
3. Gilbert JW, Wolpin B, Clancy T, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: conceptual evolution and current approach to image-based classification. Ann Oncol. 2017;28(9):2067–2076. doi:10.1093/annonc/mdx180
4. Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma, 3rd ed. Tokyo, Japan: Kanehara & Company, 2011 [Google Scholar] https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.185955.
5. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, et al. Pancreas: optimal scan delay for contrast-enhanced multi-detector row CT. Radiology 2006; 241:167–174 https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.18595

Системска терапија дуалном блокадом трастузумабом и пертузумабом, HER2 позитивног карцинома дојке-приказ случаја

Јелена Владичић Машић, Николина Дукић, Ненад Лаловић, Слађана Поповић

Универзитеска болница Фоча

Карцином дојке је најчешћи малигни тумор женске популације. Према последњим подацима Глобокан-а из 2018. године регистровано је преко 2 милиона новообољелих пацијената и око 630 000 смртних исхода насталих као посљедица овог карцинома. HER2 позитивни карцином дојке чини око 15-20 процената свих малигних тумора дојке. ErbB/HER тирозин киназни рецептори имају веома значајну улогу у онкогенези. Ову групу рецептора чине EGF рецептор (EGFR)/ErbB1, HER2/ ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4. Димеризација HER2-HER3 рецептора представља један од најважнијих активатора MAPK и PI3K сигналних путева који регулишу преживљавање и раст ћелија. Моноклонска антитјела трастузумаб и пертузумаб дјелују на различитим под-доменима HER2 рецептора и спречавају његову димеризацију. Прву линију терапије иницијално метастатског HER2 позитивног карцинома дојке чини хемиотерапија таксанима и биолошка терапији трастузумабом и пертузумабом.

35-годишња пацијенткиња БН се јавила љекару због увећаних лимфних жлијезда на врату, са лијеве стране. Клиничким и ултразвучним прегледом врата јасно се уочавају патолошки измјењене лимфне жлијезде. Дијагностичком обрадом која је подразумјевала ЦТ главе (ендокранијум и висцерокранијум), ЦТ грудног коша, абдомена и карлице, гастроскопију и колоноскопију, гинеколошки преглед, мамографију и УЗВ дојки није уочено присуство туморских промјена.

Учињена је биопсија жлијезде на врату.

Патохистолошки налаз: На основу морфолошког налаза допуњеног имунохистохемијском анализом описана промјена одговара метастатском депозиту аденокарцинома (вјероватно у лимфном чвору иако се лимфатично ткиво само наслућује), а на првом мјесту орган примарног тумора је дојка.

У току патохистолошке обраде долази до прогресије лимфаденопатије на лијевој страни врата, појављују се патолошки измјењене лимфне жлијезде са десне стране врата и обострано аксиларно.

Пацијенткињи ординирана два циклуса НТ АЦ протокол без клиничког одговора.

Допуњена патохистолошка анализа указује на HER2 позитивност и негативне хормонске рецепторе, ER0, PR0.

Лијечење настављено са хемиотерапијом доцетакселом уз трастузумаб, два циклуса, евидентна клинчка и УЗВ регресија лимфаденопатије на врату и у пазушним јамама обострано.

МРИ дојки је урађен послије два циклуса хемиотерапије према АЦ протоколу и два циклуса терапије доцетакселом и транстузумабом. МРИ дојки: У СДК лијеве дојке, дубоко препекторално, евидентна релативно лоше дефинисана зона, мултифокалног постконтрастног појачања, која је дијелом конфлуентна, укупних дијаметара око 18х8мм. У лијевој аксили евидентна једна морфолошки измијењена лгл, димензија 12х7.5мм. Десна аксила слободна.

Закључак: BI RADS 4 lsin-потребна биопсија. BI RADS 2 ldex.

Лијечење настављено истом терапијом уз пертузумаб до укупно 9 циклуса. Наступа комплетна клиничка и УЗВ регресија.

Контролни МРИ У СДК лијеве дојке, дубоко препекторално, евидентна релативно лосе дефинисана зона, мултифокалног постконтрастног појачања, која је дијелом конфлуентна, укупних дијаметара око 12х6.5мм. У приказаном дијелу аксила нема морфолошки измијењених лгл. Закључак: BI RADS 6 l.sin.–знаци регресије у величини Ту промјене. BI RADS 2 l.dex.

Терапија настављена дуалном блокадом. У току евалуације предложен ПЕТ ЦТ, а разматра се и оперативни захват.

ПЕТ-ЦТ У малој карлици паравезикално десно, очекивано подручје десног оварија, фокално накупљање 18Ф-ФДГ дијаметра 18 мм (СУВмах 8.5)-функционалног/физиолошког карактера. У преосталим прегледом обухваћеним дијеловима тијела не уочава се патолошко накупљање 18Ф-ФДГ.

Учињена субкутана мастектомија са примарном реконструкцијом.

Пацијенткиња је и даље на терапији трастузумабом (31 циклус) и пертузумабом (29 циклус) одличног општег стања, стандардни контролни преглед није показао присуство болести

Кључне ријечи: карцином дојке, имунохистохемија, рецептори, трастузумаб, пертузумаб.

Systemic treatment with dual targeting with trastuzumab and pertuzumab HER2 positive breast cancer - case report

Jelena Vladičić Mašić, Nikolina Dukić, Nenad Lalović, Slađana Popović

University hospital Foca

Breast cancer is the most common malignant tumor in the female population. According to the latest 2018 Globocan data, over 2 million newly diagnosed patients and about 630,000 deaths resulting from this cancer have been registered. HER2 positive breast cancer accounts for about 15-20 percent of all malignant breast tumors. ErbB / HER tyrosine kinase receptors play a very important role in oncogenesis. This group of receptors consists of the EGF receptor (EGFR) / ErbB1, HER2 / ErbB2, HER3 / ErbB3, and HER4 / ErbB4. HER2-HER3 receptor dimerization is one of the most important activators of MAPK and PI3K signaling pathways that regulate cell survival and growth. The trastuzumab and pertuzumab monoclonal antibodies act on different HER2 receptor sub-domains and inhibit HER2 receptor dimerization. The first line of therapy for initially metastatic HER2 positive breast cancer is chemotherapy for taxanes and biological therapy for trastuzumab and pertuzumab.

A 35-year-old BN patient reported to a doctor about enlarged lymph glands on her neck. Clinical and ultrasound examination of the neck clearly identifies pathologically altered lymph glands. Diagnostic treatment involving CT of the head (endocranium and viscerocranium), CT of the chest, abdomen and pelvis, gastroscopy and colonoscopy, gynecological examination, mammography and breast ultrasound revealed no tumor changes.

A neck lymph node biopsy was done.

Pathohistological finding: Based on the morphological findings supplemented by immunohistochemical analysis, the change described corresponds to metastatic adenocarcinoma deposition (probably in the lymph node although lymphatic tissue is only suspected), on the first place the breast is the primary organ.

During the histopathological examination, lymphadenopathy progresses on the left side of the neck, pathologically altered lymph glands appear on the right side of the neck and bilateral axillary.

The patient was administered two cycles of the HT AC protocol without clinical response.

Supplemented histopathological analysis indicates HER2 positivity and hormone negative receptors, ER0, PR0.

Treatment continued with docetaxel chemotherapy with trastuzumab, two cycles, evident clinical and ultrasound regression of lymphadenopathy in the neck and in the axillary pits on both sides.

Breast MRI was performed after two cycles of chemotherapy according to the AC protocol and two cycles of docetaxel and transtuzumab. Breast MRI: In the left breast SDK, deep pre-sectorally, a relatively poorly defined zone of multifocal post-contrast enhancement, which is partly confluent, with a total diameter of about 18x8mm, is evident. In the left axilla one morphologically modified lgl, measuring 12x7.5mm, is evident. Right axilla free.

Conclusion: BI RADS 4 l. sin-required biopsy. BI RADS 2 ldex.

Treatment continued with the same therapy with pertuzumab for a total of 9 cycles. Complete clinical and ultrasound regression occurs.

Control MRI In the left breast SDK, deep pre-rectally, a relatively poorly defined zone of multifocal post-contrast enhancement, which is partly confluent, with total diameters of about 12x6.5mm, is evident. There are no morphologically altered lgl in the axillary portion shown. Conclusion: BI RADS 6 l.sin.- Signs of regression in size Tu changes. BI RADS 2 l.dex.

Therapy continued with trastuzumab and pertuzumab. Evaluation with PET CT scan planned and surgically treatement.

PET-CT In the small pelvis, paravesicular right, expected area of the right ovary, focal accumulation of 18F-FDG 18 mm diameter (SUVmax 8.5) -functional / physiological character. No pathological buildup of 18F-FDG was observed in the remaining body parts covered.

Subcutaneous mastectomy performed with primary reconstruction.

The patient is still on trastuzumab 31 cycle + pertuzumab 29 cycle therapy and her general condition is exellent, standard control examination showed no presence of disease.

Keywords: breast cancer, immunohistochemistry, receptors, trastuzumab, pertuzumab

Reference:

1. Globocan www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018.
2. De Vita, Hellman, Rosenber. Cancer principles and practice of oncology, 11th ed 2018 Lipincott Williams and Wilkins.
3. Џодић Р, Нешковић Константиновић З, Гудурић Б. Рак дојке. Завод за уџбенике, Београд 2014.
4. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA

study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Senkus E, Thompson A, et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6): vi7-vi23.

Примена вештачке интелигенције у доношењу одлуке о примени терапије радиоактивним јодом

Марина Поповић[1], Милош Николић[2], Љиљана Мијатовић Теодоровић[1,3]

[1] Институт за онкологију и радиологију Србије, Одељење нуклеарне медицине, Београд, Србија; [2] Универзитет у Београду, Саобраћајни факултет, Београд, Србија; [3] Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Крагујевац, Србија

Увод: Вештачке неуронске мреже (ВНМ) су један од облика вештачке интелигенције и њихова примена представља подршку у процесу доношења одлуке у различитим областима медицине. ВНМ се могу применити као помоћ при одлучивњу о примени терапије радиоактивним јодом (РАЈ) код пацијената са диферентованим тироидним карциномом (ДТК).

Циљ: Циљ ове студије је развити модел заснован на ВНМ-у који може помоћи студентима и младим лекарима да одлуче да ли треба да примене РАЈ или не.

Методе: Ово истраживање обухватило је 148 пацијената са дијагнозом ДТК код којих је учињена тотална тироидектомија на Институту за онкологију и радиологију Србије. Сви пацијенти су класификовани на основу тумор/нодус/метастаза система (ТНМ) и података о мултифокалности, исти су затим искоришћени за успостављање четири улазне варијабле ВНМ-а. За наш ВНМ дата је једна излазна варијабла са бинарним вредностима (1 ако је пацијент имао РАЈ, а 0 уколико није). Сви подаци подељени су у две групе: тренинг групу (100 пацијената) и групу за тестирање (48 пацијената). За пацијенте у тренинг групи дате су улазне и излазне варијабле, док су за оне у другој групи коришћене само информације доступне пре доношења одлуке о терапији.

Резултати: Резултати овог модела поређени су са конзилијарним одлукама о примени РАЈ терапије. У групи за тестирање ВНМ је имао иста ре-

шења за 44 од 48 пацијената. Преклапање није забележено код само четири пацијента. Тачност постигнута током тестирања износила је 91,6%.

Закључак: Наше истраживање је показало да се вештачке неуронске мреже могу применити као систем подршке у одлучивању о лечењу PAJ-ом.

Кључне речи: вештачке неуронске мреже, тироидни карцином, радиоактивни јод

Using artificial intelligence to decide whether or not to give radioactive iodine therapy

Marina Popović[1], Miloš Nikolić[2], Ljiljana Mijatović Teodorović[1,3]

[1] Institute for oncology and radiology of Serbia,Department of Nuclear medicine, Belgrade, Serbia; [2] University of Belgrade, Faculty of Transport and Traffic Engineering, Belgrade, Serbia; [3] University of Kragujevac, Faculty of medical sciences , Kragujevac, Serbia

Introduction: Artificial neural networks (ANN) are one of artificial intelligence techniques and their applications enable to achieve good decision support solution in different areas of medicine. ANN can be applied as decision aid on radioactive iodine (RAI) treatment for patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC).

Aim: The aim of this study is to develop an ANN based model that helps students and young physicians to decide whether or not they should give RAI.
Methods: This study included 148 DTC patients who had undergone total thyroidectomy at Institute for oncology and radiology of Serbia. All of them were classified based on tumor/node/metastasis staging system (TNM) and multifocality, which were used to establish four input variables of ANN. Our ANN has one output variable with binary values (1 if patient had RAI, and 0 otherwise). The whole set of data has been divided into two groups: training group (100 patients) and the group for testing (48 patients). For patients in training group input and output variables were given while for those in other group only pretreatment information were applied.

Results: This approach was compared with data results from multidisciplinary tumor board who was deciding if these patients were candidates for RAI treatment. ANN had the same solutions for 44 of 48 patients in testing group.

It was obtained different solution for just four patients. The accuracy achieved during testing was 91,6%.

Conclusion: Our research has shown that artificial neural networks can be applied as a decision support system on RAI treatment.

Keywords: artificial neural networks, thyroid cancer, radioactive iodine

Недиферентовани плеоморфни сарком коже: приказ случаја

Марко Јовић, Јелена Јеремић, Драгана Петровић Поповић, Милана Јуришић, Александра Штулић

Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, КЦС, Београд

Увод. Недиферентовани плеоморфни сарком коже је врста тумора меких ткива која се обично појављује на горњим и доњим екстремитетима и спада у мање од 5 процената саркома код одраслих особа. Већина ових тумора се појављује код особа без одређених фактора ризика, иако неки фактори могу утицати на њихову инциденцу, као што су зрачење, оштећење лимфног система и изложеност одређеним хемикалијама.

Метод. У нашој студији предтављамо случај 68-годишњег човека, који је подвргнут оперативном лечењу због рапидно растућег тумора на кожи десне надлактице. Тумор је настао пар месеци пре хоспитализације. Пацијент је негирао постојање било каквих придружених болести.

Резултат. Пацијент је подвргнут хируршком третману, после детаљне преоперативне припреме. Резултат хистопатолошког прегледа и имунохистохемијског профила је био недиферентовани плеоморфни сарком коже. Пацијент је даље упућен на Институт за онкологију ради даљег конзервативног лечења.

Закључак. Приказ овог случаја доприноси бољем разумевању настајања и лечења недиферентованог плеоморфног саркома коже.

Кључне речи. Недиферентовани плеоморфни сарком, надлактица, оперативни третман, кожа

Undifferentiated pleomorphic sarcoma: a case report

Marko Jovic, Jelena Jeremic, Dragana Petrovic Popovic, Milana Jurisic, Aleksandra Stulic

Clinic for burns, plastic and reconstructive surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Introduction. Undifferentiated pleomorphic sarcoma(UPS) is a type of soft tissue cancer that usually occurs in the arms and legs and represents less than 5 percent of adult sarcomas. Most UPS develop in people with no risk factors, although some factors may increase their incidence, such as radiation, damaged lymph system and exposure to certain chemicals.

Method. We report the case of a 68-year-old man , who underwent treatment due to a rapid-onset skin lesion in the upper right arm region after few months of tumor evolution. He denied having any associated health issues.

Result. The patient underwent surgical treatment, after carreful presurgical preparations. Histopathological examination associated with immunohistochemical profile were compatible with UPS. The patient was referred to the oncology department for further conservative medical treatment.

Conclusion. This report added to work that has examined this form of sarcoma. It will help us better understand that issue and allow for greater awereness of different possibilities of UPS treatment.

Key words. undifferentiated pleomorphic sarcoma, upper arm, surgical treatment, skin

Нежељени ефекти терапије инхибиторима тирозин киназа код пацијената са узнапредовалим аденокарциномом плућа лечених на Институту за онкологију и радиологију Србије

Вера Јокић[1], Милена Чавић[2], Даворин Радосављевић[1], Марија Ристић[1], Неда Николић[1], Владимир Николић[1], Јелена Спасић[1]

[1] Клиника за медикалну онкологију, [2]Одељење за експерименталну онкологију; [2] Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србјиа

Увод: Инхибитори тирозин киназа (ТКИ) рецептора за епидермални фактор раста (EGFR) су златни стандард лечења у првој линији код пацијена-

та са узнапредовалим *EGFR* мутираним неситноћелијским карциномом плућа. Најчешћи нежељени ефекти ове терапије су кожни и гастроинтестинални.

Циљ: Циљ овог истраживања је анализа типа и учесталости најчешћих ТКИ-индукованих нежељених ефеката код пацијената са узнапредовалим аденокарциномом плућа на нашем Институту, као и испитивање њихове повезаности са демографским и клиничким параметрима.

Пацијенти и Методе: Ово истраживање укључило је 101 пацијента оболелог од узнапредовалог аденокарцинома плућа (стадијум IIIB/IV). Тестирање *EGFR* мутација учињено је методом qPCR. Пацијенти су лечени EGFR-ТКИ у првој линији до прогресије болести или појаве неприхватљиве токсичности. Градус токсичности пријављиван је у складу са *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.0. Корелација демографских и клиничких параметара са токсичношћу одређена је Пирсоновим ^{2} квадратним тестом, уз $p<0.05$.

Резултати: Средње време без прогресије болести било је 10.9 месеци (8.1-13.7, CI 95%). Нежељени ефекти регистровани су код 72% пацијената. Код 97% њих токсичност је била максималног градуса 2. Најчешћи нежељени ефекти били су кожни осип (54%), дијареја (33%), паронихија (21%), хепатотоксичност (16%), очна токсичност (3%) и бубрежна инсуфицијенција (3%). Пацијенткиње женског пола статистички су биле склоније појави нежељених ефеката [OR=5.72 (1.76-18.54, CI 95%), p=0.005]. Редукција дозе лека због појаве знакова токсичности била је неопходна код 38 пацијената (38%). Није забележен прекид терапије услед појаве неприхватљиве токсичности.

Закључак: Терапија EGFR-ТКИ у првој линији се показала као терапија која се добро толерише са појавом умерених знакова токсичности који су се чешће јављали код пацијената женског пола.

Кључне речи: аденокарцином плућа, инхибитори тирозин киназа, нежељени ефекти, токсичност.

Захвалница: Ово истраживање је изведено у оквиру научног пројекта Министарства науке и просвете Републике Србије бр. 41026.

Tyrosine kinase inhibitor-induced toxicity in advanced lung adenocarcinoma patients treated at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Vera Jokić[1], Milena Čavić[2], Davorin Radosavljević[1], Marija Ristić[1], Neda Nikolić[1], Vladimir Nikolić[1], Jelena Spasić[1]

[1] Clinic for Medical Oncology, [2] Department of Experimental Oncology
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Background: Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are standard-of-care for first-line treatment of *EGFR*-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The most common adverse events (AEs) are cutaneous and gastrointestinal. Prophylactic measures and appropriate management of these AEs is essential.

Aim: The aim of this study was to analyze the types and frequency of the most common TKI-induced toxicities in advanced lung adenocarcinoma patients treated at our institute, and to explore their relationship with demographic and clinical parameters.

Material (Patients) and Methods: This retrospective study included 101 advanced lung adenocarcinoma patients (stage IIIB/IV). *EGFR* mutation testing was performed by real-time qPCR. Patients with sensitizing *EGFR* mutations were treated with EGFR TKIs in the first line until progression or unacceptable toxicity. Grade of toxicity was reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Correlation of demographic and clinical parameters with toxicity was perfomed using Pearson's χ^2 test and significance considered for $p<0.05$.

Results: Median PFS was 10.9 months (8.1-13.7, CI 95%). AEs were detected in 72% of TKI-treated patients with 97% of them presenting toxity of a maximum grade 2. Most common AE were skin rash (54%), diarrhea (33%), paronychia (21%), liver toxicity (16%), eye toxicity (3%) and renal failure (3%). Female patients were statistically more prone to AEs [OR=5.72 (1.76-18.54, CI 95%), p=0.005]. Dose reduction due to AEs was necessery in 38 patients (38%). No patients stopped treatment due to AE.

Conclusion: First-line TKI treatment in this group of patients was well tolerated, with mild toxicity occuring more frequently in women.

Keywords: adverse events, lung adenocarcinoma, toxicity, tyrosine kinase inhibitors.

Acknowledgements: This study was supported by a grant from the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (Grant number 41026).

Значај иницијалног мултидисциплинарног приступа у лијечењу карцинома мокраћног мјехура – приказ случаја

Гојковић Зденка, Ракита Иванка, Јунгић Саша, Ђокановић Дејан, Никић Гордан Пекић Љубица, Берендика Јелена

Универзитетски клинички центар Републике Српске – Клиника за онкологију

Увод: Након почетне дијагнозе уротелијалног карцинома мокраћне бешике требало би да изаберемо оптимално лечење у зависности од стадијума болести и општег стања пацијента. Пожељно је одлуке о лијечењу доносити мултидисциплинарним приступом. Добра сарадња уролога и онколога је од кључне важности. Једно од најважнијих питања у лијечењу рака мокраћне бешике је оптимална примјена перипоративне хемиотерапије за мишићно-инвазивну болест. Подаци подржавају улогу неоадјувантне хемиотерапије прије цистектомије за лезије стадијума II и IIIa.

Приказ случаја: овдје ће бити приказан случај 54-годишњег мушкарца с дијагностикованим раком мокраћног мјехура. Пацијент је лијечен и праћен на Клиници за онкологију и урологију - Универзитетско клинички центар Републике Српске (УКЦ РС) од 2011. године. Након иницијалне дијагнозе (T3 стадијум, уротелијални карцином градус 3) прво је подвргнут неоадјувантној хемиотерапији. Након доброг парцијалног одговора, консултовали смо уролога ради разматрања оперативног лијечења. Успјешно је спроведена цистектомија и након тога пацијент је примио адјувантну хемиотерапију. Након завршеног онколошког лијечења, пацијент је наставио са редовним праћењем и није дошло до рецидива болести.

Дискусија: У мета-анализи 11 испитивања која су укључивала 3005 пацијената, мултиагентна неоадјувантна хемиотерапија заснована на цисплатину повезана је са побољшаним петогодишњим укупним преживљавањем и преживљавањем без знакова болести (5% и 9% апсолутног побољшања, респективно). Неоадјувантна хемиотерапија праћена радикал-

ном цистектомијом је препорука категорије 1 заснована на подацима високог нивоа који подржавају њену употребу.

Закључак: осам година након иницијалне дијагнозе, неоадјувантне хемиотерапије, цистектомије и адјувантне хемиотерапија пацијент је још увек жив и без релапса болести. То је био први пацијент у нашем центру код кога је спроведена неоадјувантна хемиотерапија.

Кључне ријечи: мокраћни мјехур, неоадјувантна хемиотерапија

The importance of an initial multidisciplinary approach in the treatment of bladder cancer - case report

Gojković Zdenka, Rakita Ivanka, Jungić Saša, Đokanović Dejan[1], Nikić Gordan, Pekić Ljubica, Berendika Jelena

University Clinical Center of the Republic of Srpska – Oncology Clinic

Introduction: After initial diagnosis of urothelial bladder cancer we should choose optimal treatment depending on staging and patients characteristics. Multidisciplinary aproach is always advised. Good cooperation of urologist and oncologist is crucial. One of the most noteworty issues in the treatment of bladder cancer is the optimal use of perioperative chemotherapy for muscle-invasive disease. Data suport the role of neoadjuvant chemotherapy before cystectomy for stage II and IIIa lesions.

Case report: This study reports the case of a 54-year-old male with diagnosed bladder cancer. The patient was treated and followed at Oncology and Urology Clinic - University Clinical Center of the Republic of Srpska (UKC RS), from 2011 onwards. After initial diagnosis (T3 stage, urothelial carcinoma gradus 3) he first underwent neoadjuvant chemotherapy. After good partial response, we consulted urologist to consider operative treatment. Cystectomy was performed with success and patients recevied adjuvant chemotherapy. After completed oncology treatment the patient continued regular follow ups, and no relapse occurred.

Disccusion: In a meta analysis of 11 trials involving 3005 patients, cisplatin-based multiagent neoadjuvant chemotherapy was associated with improved 5-year overal survival (OS) and disease free survival (DFS) (5 % and 9 % absolute improvements, respectively). Neoadjuvant chemotherapy followed by radical

cystectomy is a category 1 recomendation based on high-level data supporting its use.

Conclusion: eight years after initial diagnosis, neoadjuvant chemotherapy, cystectomy and adjuvant chemotherapy patient is still alive and with no signs of disease. He was the first patient who received neoadjuvant chemotherapy in our center.

Key words: bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy

Хируршко лечење два различита тумора коже на постопекотинском ожиљку

Драгана Петровић-Поповић, Маријан Новаковић, Јелена Јеремић, Милан Стојичић, Марко Јовић

Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички Центар Србије

Увод: Малигна алтерација на постопекотинском ожиљку је забележена још 1828.године од стане француског хирурга Маржолинија, најчешће се ради о сквамоцелуларном карциному, а нешто ређе се јављају меланоми и базоцелуларни карциноми, али настанак два одвојена тумора на постопекотинском ожиљку изузетно ретко. Тумори настају најчешће након 30 и више година од опекотинске повреде, и најчешће се ради о добро диференцованим сквамоцелуларним карциномима. У литератури је описано тек тридесетак случајева настанка меланома на постопекотинском ожиљку.

Циљ: Приказ случаја пацијента са два одвојена тумора, сквамоцелуларним карциномом и меланомом на постопекотинском ожиљку

Методе: Приказ случаја пацијента мушког пола старог 67 годинакоји је пре 53 године задобио опекотинску повреду врелом водом која је лечена конзервативно. Најпре је на леђима у пределу постопекотинског ожиљка примећена пигментна промена која је оперисана и патохистолошки верификована као меланом а три године касније у средишњем делу ожиљка је примећена нова туморска промена која је оперисана и патохстолошки верификована као сквамоцелуларни карцином.

Резултати: Патохистолошки је верификована меланом ппповршног ширења (SSM) на постопекотинском ожиљку (Breslow 0,85mm, Clark III, pT1b).

Током редовних контрола и праћења а након три године је примећена нова промена са пратећим еритемом и десквамацијом у средишњем делу постопекотинског ожиљка.Након широке екцизије и реконструкције аутотрансплантатом патохистолошки је верификован сквамоцелуларни карцином, добро диферентован, чистих маргина и без дисеминације

Закључак: Препорука је редовано праћење пацијената са постопекотинским ожиљцима посебно код пацијената са продуженим зарастањем током лечења.Иако је сквамоцелуларни карцином тумор који се предоминантно јавља на постопекотинском ожиљку, забележени су и случајеви меланома као и базцелуларних карцинома.

Кључне речи: постопекотински ожиљак, меланом, сквамоцелуларни карцином

Surgical treatment of two different skin tumors on burn scar

Dragana Petrović-Popović, Marijan Novaković, Jelena Jeremić, Milan Stojičić, Marko Jović

Clinic for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Center of Serbia

Background: Malignant degeneration of burn scars has long been recognized. In 1828, the French surgeon Jean Nicholas Marjolin described the presence of villous changes arising in a burn scar. In most instances, biopsied lesions demonstrate well-differentiated squamous cell tumors but can be basal cell or melanoma, but two different tumors very rarely. Most burn scar carcinomas are diagnosed about 30 years after the burn, and most are well-differentiated squamous cell carcinomas. The incidence of melanoma is very low. To the best of our knowledge, there are only about 30 cases of melanoma on burn scar reported in the literature.

Objective: Case report of two different and independent tumors, SCC and melanoma on burn scar

Method: We reported a case of patient with a melanoma developed on a burn scar on the back area and then after 3 years we noticed new carcinoma, squamous cell carcinoma, on the same burn scar. 67-years-old male before 53 years was accidentally injured with boiling water. We performed the wide surgical excision and reconstruction.

Results: Histopathology analysis confirmed SSM in a scar tissue (Breslow 0,85mm, Clark III, pT1b). During the follow-up, after 3 years persistent area of erythema and desquamation was revealed on the lumbal area. We performed the wide surgical excision with skin auto transplantation. Histopathological analysis was consistent with intraepithelial squamous cell carcinoma with clear margins, without dissemination of melanoma or SSC.

Conclusion: Plastic surgeons should carefully observe burn scars and performed surgical treatment of suspicious lesions. Although the main burn scar neoplasm was SCC, other neoplasms contributed to the morbidity and mortality of burn patients.

Keywords: burn scar, melanoma, SCC

Примјена гранулоцитно стимулишећег фактора (G-CSF) - наша искуства

Гојковић Зденка, Јунгић Саша, Ракита Иванка, Ђокановић Дејан, Никић Гордан, Пекић Љубица, Берендика Јелена

Универзитетски клинички центар Републике Српске – Клиника за онкологију

Увод: Постојеће смернице препоручују G-CSF за примарну профилаксу фебрилне неутропеније (ФН) изазване хемотерапијом када је укупни ризик од ФН код пацијената са не-мијелоидним малигнитетима који примају мијелосупресивну хемотерапију ≥ 20%. У клиничким испитивањима и свакодневној пракси, показало се да примарна и секундарна профилакса G-CSF-ом смањује учесталост и компликације ФН-а и побољшава резултате лечења рака.

Циљ ове студије је показати укупан број пацијената који су примили G-CSF од 01.06.2019 до 31.08.2019.године и подјелити пацијенте који су примили G-CSF у профилактичку или терапијску сврху.

Методе: Укључени су сви пацијенти који су примали G-CSF током наведеног периода. Пацијенти су подељени у три групе. Прва група: пацијенти који су примали G-CSF профилактички. Друга група: неутропенија градуса 1 и 2. Трећа група: неутропенија градуса 3 и 4. Такође, пацијенти су стратификовани на основу примарне дијагнозе и хемотерапијског протокола. Резултати: Укупан број пацијената који су примили G-CSF у посматраном

периоду је 139. Прва група: укупно 72 пацијената. Друга група: 50 пацијената. Трећа група: 17 пацијената. Највећи број пацијената је примио хемотерапију са таксанима (моно и комбиновани) укупно 54. Други по учесталости су протоколи FOLFOX(26) и FOLFIRI(26). Остале неутропеније су узроковане другим цитостатицима(најчешће cisplatin и doksorubicin). Најчешћи хемотерапијски протколи код којих су се јављале неутропеније градус 3 и 4 су базирани на таксанима(7), а локализација је карцномом дојке(8).

Закључак: Менаџмент ФН-а, уз употребу профилактичких лекова,прецизне дијагнозе, адекватног праћења и лечења, доприноси побољшању квалитета живота и придржавању пацијената режиму лечења, смањењу стопа хоспитализације, нижим стопама смртности и посљедично нижим трошковима.

Кључне ријечи: G-CSF, фебрилна неутропенија

Use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-single institution experience

Gojković Zdenka, Jungić Saša, Rakita Ivanka, Đokanović Dejan, Nikić Gordan, Pekić Ljubica, Berendika Jelena

University Clinical Center of the Republic of Srpska – Oncology Clinic,

Introduction: Current guidelines recommend G-CSF for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropeny(FN) when the overall risk of FN among patients with non-myeloid malignancies receiving myelosuppressive chemotherapy is ≥ 20%. In clinical trials and daily practice, primary and secondary prophylaxis with G-CSF has been shown to reduce FN incidence and complications and improve outcomes of cancer treatment.

The aim of this study is to show the total number of patients who recived G-CSF from 01.06.2019 to 31.08.2019.and to distinguish patients that had received G-CSF for prophylactic or therapeutic use.

Methods:Included patients received G-CSF during observation period. The patients were divided into three groups. First group:patients who received G-CSF prophylactically. Second group:grade 1 and 2 neutropenia. Group 3:grade 3 and 4 neutropenia. Also, patients were stratified based on primary diagnosis and chemotherapy protocol.

Results:The total number of patients who received G-CSF during the observation period is 139. The first group: 72 patients. Second group: 50 patients. Third group:17 patients. The largest number of patients received chemotherapy with Taxanes (54). Second in frequency are the FOLFOX protocol(26) and FOLFIRI protocol(26). Rest of neutropenia is caused by other cytostatics (most commonly Cis-platinum and Doxorubicin). The most common chemotherapy protocols in which grade 3 and 4 neutropenia occurred were taxane based and localization was breast cancer.

Conclusion:FN management, with the use of prophylactic drugs, accurate diagnosis, monitoring and treatment, contributes to improvement in quality of life and adherence of patients to the treatment regimen, reduction in hospitalization rates, lower mortality rates and, consequently lower costs.

Key words: G-CSF, febrile neutropeny

Реконструкције вулве након екстензивних онколошких ресекције – прикази случаја

Јелена Јеремић, Марко Јовић, Драгана Петровић Поповић, Александра Штулић, Милана Јуришић

Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију, Клинички Центар Србије

Увод: Хирургија представља златан стандард у лечењу малигних тумора вулво- перинео- глутеалне регије. Малигни тумори вулве чине 5% свих гинеколошких малигнитета, тј. 1% свих малигнитета у женској популацији. У преко 90% случаја су заступљени планоцелуларни карциноми. У чак 38% случаја, карциноми вулве су дијагностиковани у III стадијуму болести. Након радикалних хируршких екцизија заостају екстензивни дефектки ткива, који захтевају реконструкцију према принципима реконструктивне лествице, а у складу са особинама дефекта (димензије и локализација). Код већих тумора, локални рецидиви су чешћи од удаљених метастаза, и могу се лечити хирургијом и зрачном терапијом.

Методе: У овом раду су приказани случајеви пацијенткиња са узнапредовалим туморима вулво- перинео- глутеалне регије, код којих су након радикалних екцизија тумора (планоцелуларни карцином, дерматофибросарком) радикалне вулвектомије уз билатералну ингвиналну дисекцију,

дефекти реконструисани VY клизајућим, петељкастим миокутаним и локалним абдоминалним фасциокутаним режњевима.

Резултати: У приказаним случајевима пацијенткиња, није било већих компликација попут парцијалних и тоталних некроза режњева. Пацијенткиње су контролисане од стране пластичног хирурга првих месец дана, а затим наредне две године на свака три месеца од стране гинеколога и онколога. У оквиру прве године од операције није било знакова рецидива.

Закључак: Код пацијенткиња у одмаклим стадијумима FIGO III i IVa и које захтевају радикалну вулвектомију са билатералном ингвиналном дисекцијом, покривање ресекционих дефеката представља хируршки изазов. Покривање екстензивнох дефеката вулво перинеалне регије, након радикалних екцизија тумора, применом локалних, регионалнихи миокутаних режњева доприноси смањењу постоперативних компликација и побољшању функционалног и козметског изгледа, чиме се значајно побољшава квалитет живота пацијента.

Кључне речи: карцином вулве, реконструкције, режњеви

Vulvar reconstruction after oncological resections – case reports

Jelena Jeremić, Marko Jović, Dragana Petrović Popović, Aleksandra Štulić, Milana Jurišić

Clinic for burns, plastic and reconstructive surgery, Clinical Center Serbia, Belgrade

Introduction: Surgery is the gold standard in the treatment of malignant tumors of the vulvo-perineo-gluteal region. Malignant tumors of the vulva account for 5% of all gynecological malignancies, ie. 1% of all malignancies in the female population. In over 90% of cases, planocellular cancers are present. In as many as 38% of cases, vulvar cancers were diagnosed with stage III disease. Extensive tissue defects, which require reconstruction according to the principles of the reconstructive ladder, are followed by radical surgical excision, in accordance with the features of the defect (dimensions and localization). In larger tumors, local recurrences are more common than distant metastases, and can be treated with surgery and radiation therapy.

Methods: This paper presents cases of patients with advanced tumors of the vulvo-perineo-gluteal region, in which, after radical tumor excision (planocel-

lular carcinoma, dermatofibrosarcoma), radical vulvectomy with bilateral inguinal dissection, defects reconstructed with VY gliding, gliding abdominal flaps.

Results: In the presented patient cases, there were no major complications such as partial and total necrosis of the flaps. Patients were monitored by a plastic surgeon for one month and then every two months for three months by a gynecologist and oncologist. Within the first year of the operation, there were no signs of relapse.

Conclusion: In patients with advanced stages of FIGO III and IVa and who require radical vulvectomy with bilateral inguinal dissection, covering the resection defects is a surgical challenge. Covering extensive defects of the vulvo perineal region after radical excision of the tumor, by applying local, regional and myocutaneous flaps, contributes to reducing postoperative complications and improving functional and cosmetic appearance, thereby significantly improving the quality of life of the patient.

Key words: vulvar carcinoma, reconstruction, flaps

Токсични ефекти узроковани терапијом метастатског меланома BRAF и MEK инхибиторима - приказ случаја

Јелена Владичић Машић, Николина Дукић, Ненад Лаловић, Слађана Поповић

Универзитеска болница Фоча

Према подацима Globocan-а из 2018. године регистровано је скоро 290 хиљада новообољелих пацијената од меланома. Генерализована стопа инциденције износи 3,8/ 100 000, али с обзиром на велике разлике према географској локализацији од много већег су значаја подаци према регионалној дистрибуцији. И даље Аустралија и Нови Зеланд имају највећу стопу инциденције меланома 33,6/100000, док у Европи износи 11,2/100000.

У протеклих неколико година начин лијечења метастатског меланома је у потпуности промјењен. Око 50% пацијента испољава BRAF позитиван мутациони статус. Код пацијената са доказаном BRAF мутацијом стандардни терапијски протокол чине BRAF и MEK инхибитори, циљана терапија метастатског меланома. Ова врста терапије врло често због токсичности захтјева интензивне контроле и у зависности од степена испољеног токсичног ефекта прилагођавање дозе.

BRAF и MEK инхибитори су доступни за лијечење одређеног броја пацијената у Републици Српској.

Пацијенту ВР старом 52. године болест је дијагностикована примарним тумором у лијевој делтоидној регији. Након стандардног оперативног лијечења ординиран један циклус ХТ дакарбазином уз интерферон, радиотерапија лијеве аксиле и интерферон до укупно 18 мјесеци. Шест мјесеци касније јавља се локални рецидив који је хируршки одстрањен и поновљен третман интерфероном. Осам мјесеци по завршетку ретретмана ЦТ и ПЕТ ЦТ дијагностикују метастатске дисеминације меланома у плућни паренхим обострано.

Пацијент личним средствима обезбјеђује прва два циклуса вемурафениба и кобиметиниба, што вјероватно узрокује ограничено давање анамнестичких података. У другој недељи по започетој терапији долази до замућења вида, офталмолошком обрадом постави се дијагноза серозне ретинопатије градус 3, редукована доза кобиметиниба на 40 mg и долази до непотпуног повлачења тегоба, толерантног градуса. Након другог циклуса уочена јатрогена хипотиреоза и пацијент је на суспституционој терапији Letrox 25/50 mcg наизмјенично. Пораст креатинин киназе је био мањи од 2.5 пута и није захтјевао кориговање дозе. Прва евалуација након три мјесеца терапије ЦТ плућа не показује промјене по типу секундарних депозита. Од других нежељених догађаја пацијент наводи дифузне артралгије, због прогресивног макулопапулозног кожног осипа редукована је доза вемурафениба на 3 таблете ујутру и 3 таблете увече што је довело до непотпуног повлачења тегоба, толерантног градуса. Друга евалуација након 6 мјесеци не показује присуство болести.

Кључне ријечи: метастатски меланом, БРАФ мутација, циљана терапија, вемурафениб, кобиметиниб.

Ангиосарком узрокован зрачењем након карцинома дојке: серија приказа случајева

Марина Чаламаћ, Зоран М. Томашевић, Ивана Минић, Кристина Шеровић, Ивана Божовић-Спасојевић, Вера Јокић, Јелена Облаковић-Бабић

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Увод: Зрачна терапија (ЗТ) је основа адјувантног лечења раног карцинома дојке и спроводи се у циљу смањења ризика за локални рецидив. Једна

од ретких и касних компликација ЗТ је ангиосарком дојке узрокован зрачењем (АСД).

Прикази случајева: Спроведена је ретроспективна анализа података о дијагностикованим и леченим АСД на Институту за онкологију и радиологију Србије у периоду од 2006. до 2019. године. Код три пацијенткиње је забележен АСД након спровођења ЗТ због инвазивног карцинома дојке. Код свих пацијенткиња је након парцијалне ресекције дојке уз дисекцију аксиле спроведена адјувантна ЗТ у укупним дозама од 50 до 60 греја уз додатну *boost* дозу на лежиште тумора са 16 греја. Просечан временски период од завршетка адјувантне ЗТ до постављања дијагнозе АСД био је 5 година (4-7 година). Код свих пацијенткиња тумор је био локализован у зрачном пољу са распоном величина од 2 до 6 цм. Иницијални терапијски третман код свих пацијенткиња био је хируршки, мастектомија симплекс. Локални рецидив болести забележен је код две пацијенткиње након просечног временског периода од 6.5 месеци. Код једне је начињена само широка локална ексцизија промене, а код друге је спроведена и адјувантна ЗТ у укупној дози од 30 греја. Све три пацијенткиње су и даље на редовним контролама.

Закључак: Због лоше прогнозе коју АСД има неопходно је праћење пацијената у дужем временском периоду са посебним освртом на промене на кожи у регији зрачења ради ране детекције и спровођења хируршког лечења, док је улога постоперативне ЗТ нејасна.

Кључне речи: зрачна терапија, карцином дојке, ангиосарком дојке узрокован зрачењем

Radiation-induced angiosarcoma after breast cancer: case series

Marina Čalamać, Zoran M. Tomašević, Ivana Minić, Kristina Šerović, Ivana Božović-Spasojević, Vera Jokić, Jelena Oblaković-Babić

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: Radiation therapy (RT) is an essential adjuvant treatment in early stage breast cancer decreasing the risk of local recurrence. One of the rare late complication of RT is the development of a second primary tumor in the form of radiation-induced angiosarcoma (RIAS).

Case presentations: We conducted a retrospective data analysis of all diagnosed RIAS treated at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia between 2006 and 2019. Three patients with a diagnosis of RIAS following RT for invasive breast carcinoma were identified. All patients underwent lumpectomy with axillary lymph node dissection and received adjuvant RT to the whole breast. Total dosage ranged between 50 and 60 Gy with additional boost to the tumor bed, 16 Gy. The time between the end of adjuvant RT and the diagnosis of RIAS ranged from 4 to 7 years, average 5 years. All tumors were located within the radiation fields with sizes 2-6 cm. Initial treatment in all patients was surgical, a simple mastectomy. Recurrent disease was seen in two patients with average disease-free interval of 6.5 months. One had a wide local excision of the lesion, and the other had adjuvant RT with 30 Gy. All patients continued to be under observation.

Conclusion: RIAS has a poor prognosis, so long-term follow up is necessary with particular attention to post irradiation skin lesions to ensure early detection and surgical treatment while role of postoperative RT remains unclear.

Key words: radiation therapy, breast cancer, radiation-induced angiosarcoma

Нова ревидирана 2018 ФИГО класификација карцинома цервикса - шта радиолог треба да зна

Шћепановић Бојана[1], Првуловић Буновић Наташа[1,3], Мандић Аљоша[2,3]

[1] Центар за имиџинг дијагностику, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица; [2] Клиника за оперативну онкологију, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица; [3] Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

Рак грлића материце је на четвртом месту као најчешћи дијагностиковани тумор и такође је на четвртом месту као водећи узрок смртности од канцера код жена (1). Према тренутно доступним подацима Globocan-а (пројекат Интернационалне агенције за истраживање канцера) укупан број оболелих жена од карцинома цервикса на нивоу светске популације у 2018. години износио је око 570.000, а број смртних случајева око 311.000 (1). Ови епидемиолошки подаци опомињу и указују на потребу за перманентним унапређивањем клиничке праксе у погледу унапређења дијагностике, прецизног одређивања стадијума болести и избора најбољег тера-

пијског поступка. Процена стадијума болести је најважнији задатак који се поставља у онкологији јер је од пресудног значаја за адекватан избор терапијских могућности и прогнозе болести (2). Јединствена класификација за стејџинг гинеколошких малигнитета коју је издало Међународно удружење за гинекологију и акушерство (енг. The International Federation of Gynecology and Obstetrics - ФИГО) постоји од 1954 године, а од 1976. године је усвојена и од стране Америчког удружења за рак (енг. American Joint Committee on Cancer) (3). До сада су се сви стејџинг системи гинеколошких малигнитета осим за рак грлића материце и гестацијске трофобластне неоплазије модификовали ка хируршко-патолошкој основи за стејџинг болести (3). Важне промене у стејџингу карцинома цервикса унете су ревизијом ФИГО класификације издате 2018. године.

Претходна ФИГО класификација била је базирана првенствено на клиничком процењивању стадијума болести. Главне промене у ревидираној класификацији су укључивање радиолошких имиџинг метода и патолошке процене у одређивању стадијума карцинома цервикса и то за све стадијуме болести као допуна клиничкој процени када су радиолошке методе доступне (4).

Друга значајна промена је подела IB стадијума на три подгрупе. Гранична вредност за дубину инвазије цервикса мања од 2 цм означава стадијум IB1. Тумор ≥2 цм и < 4 цм одговара стадијуму IB2, а тумор величине ≥4 цм стадијуму IB3. Нова подела на стадијум IB1 и IB2 је од изузетне важности јер тумор у ова два стадијума најчешће има различите карактеристике. Када је карцином у IB1 стадијуму чешће се дијагностикује патохистолошки аденокарцином ниског хистолошког градуса који има бољу прогнозу у односу на карцином који се дијагностикује чешће у IB2 стадијуму, а то је високоградусни сквамозни карцином (5). Двоструко већи ризик од смртног исхода је у стадијуму IB2 (5).

Евалуација пелвичних и ретроперитонеалних парааорталних лимфних чворова који је један од најважнијих прогностичких фактора и утиче на избор терапијског третмана је сада укључена у стејџинг и представља IIIC стадијум болести (5).

У 2018 ФИГО стејџинг класификацији укључен је ризик од оперативног третмана и статус лимфних чворова захваљујући укључивању првенствено радиолошких дијагностичких модалитета, али и патохистолошке дијагностике у стејџингу карцинома цевикса који имају изузетну вредност и улогу у томе.

Кључне речи: канцер, цервикс, ФИГО, ревизија

Newly revised 2018 FIGO classification of cervical cancer - what radiologist should know

Šćepanović Bojana[1], Prvulović Bunović Nataša[1,3], Mandić Aljoša[2,3]

[1] Center for Imaging Diagnostics, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica; [2] Clinic for operative oncology, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica; [3] Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Cervical cancer is ranked as the fourth most commonly diagnosed tumor and also as fourth leading cause of cancer mortality in women (1). According to Global burden of cancer study (Globocan) data that are currently available, the total number of women with diagnosed cervical cancer in the world population in 2018 was approximately 570,000 and the number of deaths was approximately 311,000 (1). These epidemiological data remind us of the need for permanent improvement of clinical practice in terms of improving diagnostics, precise determination of disease stage and choices the best treatment procedure. The assessment of the stage of the disease is the most important assignment in oncology because it is crucial for the adequate choice of treatment options and prognosis of the disease (2). A unique staging classification for *gynecological cancers*, published by The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), has been in existence since 1954 and has been adopted by the American Joint Committee on Cancer since 1976 (3). All staging system for gynecological malignancies, except for cervical cancer and gestational trophoblastic neoplasia, have been modified till now and shifted from cilinical to a surgical–pathological basis for staging of cancer (3). Very important changes in cervical cancer staging were entered in a revision of the FIGO classification published in 2018. The previous FIGO classification was based primarily on clinical assessment. The main changes in the revised classification are the inclusion of radiological imaging methods and pathological assessments in determining the stage of cervical cancer, at all stages of the disease (4).

Another major change is in the first stage of the disease where there are now three subgroups of stage IB. A cut-off value for cervical invasion depth less than 2 cm indicates stage IB1. The tumor ≥2 cm and <4 cm corresponds to stage IB2 and the tumor size ≥4 cm to stage IB3. The new division into stage IB1 and IB2 is of great importance because the tumor in these two stages usually has different characteristics. In the IB1 stage is more often diagnosed adenocarcinoma with low histologic grade, which has a better prognosis than the carcinoma that is diagnosed more often in the IB2 stage,

which is high-grade squamous cell carcinoma (5). There is a doubble higher risk of fatal outcome in stage IB2 (5).

The evaluation of pelvic and retroperitoneal paraaortic lymph nodes is now also included and it is introduced as stage IIIC and represent one of the most important prognostic factors and has influence on the choice of treatment (5).

The 2018 FIGO staging classification now includes the risk of surgical treatment and lymph nodes status primarily due to the inclusion of radiological diagnostic modalities, but also pathological diagnostics in the staging of cervical cancer that have exceptional value.

Key words: Cancer; Cervix; FIGO; Revised

References

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2 Jolly S, Uppal S, Bhatla N, Johnston C, Maturen K. Improving Global Outcomes in Cervical Cancer: The Time Has Come for International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging to Formally Incorporate Advanced Imaging. J Glob Oncol. 2018;4:1-6.
3 Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L, Creasman WT. History of the FIGO cancer staging system. Int J Gynaecol Obstet. 2008;101(2):205-10.
4 Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129-35.
5 Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. Gynecol Oncol. 2019;152(1):87-93.

Солитарна метастаза карцинома бубрега у дојци – приказ случаја
Solitary metastasis of kidney cancer in the breast - case report

Николина Дукић[1], Јелена Владичић-Машић[1], Ненад Лаловић[2], Данијела Батинић-Шкипина[3], Мирјана Ћук[3]

[1] Универзитетска Болница Фоча, Центар за интерну медицину, онкологија; [2] Универзитетска Болница Фоча ниверзитетска Болница Фоча; [3] Универзитетска Болница Фоча, служба за патологију;

Карцином бубрега чини око 3% свих малигнитета у одрраслој популацији. У 2-4 % случајева карцином бубрега може се јавити обострано.[1] Патохис-

толошки најчешће се ради о РЦЦ (renal clear cell) у око 80% случајева.[2] Данас се више од 50% карцинома бубрега открије случајно. У локализованој болести терапија избора је нефректомија (парцијална или радикална).У метастатској болести терапијаизбора је ТКИ (турозин киназни инхибитори). Најчешће мјесто метастазирања РЦЦ-а су плућа, јетра, скелетни систем- Ширење РЦЦ-а у дојку је ријеткост.[3]

Пацијенткињи старости 61 годину, без коморбидитета, негативне породичне анамнезе, урађена је нефректомија лијевог бубрега 2007 године (пх-renal clear cell gr1, pT1 N0, R0), потом у августу 2018 године парцијална нефректомија десног бубрега (пх-renal clear cell duplex gr 3, L0, V0, PN0, R1). Пацијентињи у оквиру праћења у фебруару 2019 године на КТ грудног коша верификује се промјена у лијевој дојци солидног карактера величине 1.8x1.4 цм. У оквиру даље метастатске обраде уради се КТ абдомена и карлице, сцинтиграфија скелета-сви налази без одступања. Такође, због евалуације промјене уочене у лојевој дојци уради се ултразвук дојки и мамографија (промјена у ГЛК лијеве дојке велиине 1.5 цм, BI RADS score 4). Пацијенткињи е у јуну 2019 године уради сегментектомија лијеве дојке (пх- carcinoma renal celar cell metastaticum in textus mammae quadratis superolateralis-tumorski čvor promjera 1.5 cm u masnom tkivu, R0). Након урађеног оперативног захвата, а у циљу утврђивања степена проширености основне болести уради се ПЕТ ЦТ који покаже само појачано накупљање радиофармакау подручју постоперативногреза што одговара раном постоперативном статусу, остали налаз уредан. Пацијенткиња презентована онколошком конзилијуму који предложи праћење.

Кључне ријечи: карцином бубрега, метастазирање, дојка.
Keywords: kidney cancer, metastasis, breast.

Алвеоларни рабдомиосарком код младе одрасле особе: приказ случаја

Николина Мирчета, Тамара Вишекруна

Универзитетски клинички центар Републике Српске, Клиника за онкологију

Увод: Рабдомиосаркома код одраслих је веома агресивно обољење и чини <3% свих мекоткивних саркома. Овде презентујемо случај алвеоларног рабдомиосаркома виоског степена малигности код 37-годишњег белца.

Приказ случаја: Пацијент је презентован са безболним отоком који је постепено растао у левој пекторалној регији дијамтера око 9 cm и увећаних лимфних чворова са исте стране. Оперисан је, те је патохистолошки налаз потврдио prisustvo алвеоланод рабдомиосаркома. Месец дана након оперативног захвата имао је рест/рецидив болести. Адјувантна хемотерапија је подразумјевала ВАЦ наизменично са ифосфамидом/етопозидом у 3-седмичним циклусима током 12 седмица, што је довело до комплетне клиничке и сликовне регресије болести у аксили и парцијалне регресије (60%) примарног тумора, након чега је уследио нови оперативни захват. У патохистолошком налазу нису биле присутне малигне ћелије. Примио је још 4 циклуса претходно наведеног хемотерапијског протокола, а лечење се завршило локорегионалном радиотерапијом.

Данас, годину дана касније, пацијент је без знакова болести.

Закључак: NCCN смернице предлажу различите комбинације оперативног захвата и адјувантне хемо- или радиотерапије или неоадјувантне хемо-, радио- или хеморадиотерапије. Подаци о лечењу РМС код одраслих су ограничени због ретке клиничке презентације. Студије сугеришу да је ВАЦ протокол наизменично са ифосфомидом и етопозидом ефикасан код пацијената са РМС средњег ризика (RR 82% и CR 45%).

На основу досадашњих података, наш пацијент је био третиран у складу са смерницама, те је и данас без знакова поврата болести.

Кључне речи: рабдомиосарком код одрсалих, сарком, алвеоларни рабдомиосарком

Alveolar Rhabdomyosarcoma in young adult: a case report

Nikolina Mirceta, Tamara Visekruna

University Clinical Centre of The Republic of Srpska, Oncology Clinic

Introduction: Rhabdomyosarcoma in adults is highly aggressive condition which accounts for <3% of soft tissue sarcomas. Here we present a case of high grade Alveolar Rhabdomyosarcoma in 37 year old Caucasian male.

Case presentation: The patient presented with a painless but gradually growing swelling in the left pectoral area diameter cca 9 cm and enlarged axillary lymph nodes on the same side. Surgery was performed and pathology report confirmed Alveolar Rhabdomzosarcoma. He had almost immediate disease recurrence/rest a month after the procedure. Adjuvant chemotherapy consisted

of VAC alternating with Ifosfamide/Etopozid in 3-week-cycles for a total of 12 weeks, which resulted in complete clinical and imaging regression of disease in axilla and partial regression (60%) of primary tumor site, followed by repeated surgical procedure. Pathology report came back with no signs of tumor cells. He then continued to receive additional 4 cycles of previously mentioned chemotherapy regimens. Treatment ended with locoregional radiotherapy. Up-to-date the patient is still without evidence of the disease almost one year later.

Conclusion: NCCN guidelines recommended various combinations of surgery followed by adjuvant chemotherapy or radiotherapy or preoperative chemo-, radio- od chemoradiotherapy. Given the rarity of the clinical situation, there are very limited data on the management of adult RMS. Studies suggested that VAC regimen alternating with ifosfamide and etoposide was effective for patients with intermediate risk RMS (RR of 82% and CR of 45%).

Based on the data, our patient has been treated according to the guidelines and is at this moment disease free.

Keywords: Rhabdomyosarcoma in adults, Sarcoma, Alveolar Rhabdomyosarcoma

Постоји ли граница између цитотоксичног и антиметастатског ефекта селективних инхибитора хистон деацетилазе 6 код солидних тумора?

Катарина Николић[1], Душан Ружић[1], Милан Бељкаш[1], Милош Петковић[2], Sheraz Gul[3], Juan F. Santibanez[4], Татјана Срдић-Рајић[5]

[1] Катедра за фармацеутску хемију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија; [2] Катедра за органску хемију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Србија; [3] Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology Screening Port, Hamburg, Germany; [4] Група за молекуларну онкологију, Институт за медицинска истраживања, Универзитета у Београду, Србија; [5] Одељење експерименталне онкологије, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија

Истраживачи тренутно улажу велике напоре у испитивање селективних инхибитора хистон деацетилазе 6 (*HDAC6i*)[1,2] који би могли да нађу клиничку примену[3]. Ова истраживања су делимично отежана услед неконзистентних преклиничких резултата о ћелијским и биохемијским променама након третмана солидних тумора HDAC6i [4,5].

Наша студија обухвата компјутерски дизајн и синтезу три нова *HDAC6* инхибитора, заједно са *in vitro* ензимским испитивањем активности на сродним изоформама *HDAC* ензимима. Антинеопластичан ефекат синтетисаних једињења је испитан *in vitro* на четири типа ћелија карцинома, хуманим ћелијама карцинома дојке (MDA-MB-231 и MCF-7) и хуманим ћелијама меланома (A-375 и 518A2). Утврђено је да синтетисана једињења индукују апоптозу при високим концентрацијама (IC_{50} >30 μM). Истовремено је уочено да ова једињења доводе и до морфолошких промена на третираним ћелијама током извођења теста виабилности што нас је усмерило ка испитивању њихових антиметастатских особина. Једињење MBDR-4 снажно инхибира миграцију и инвазивност MDA-MB-231 и A375 ћелија канцера на субапоптотској концентрацији (5 μM), што отвара нове могућности за истраживање селективних HDAC6 инхибитора као адјувантних хемотерапеутика са антиметастатским ефектом.

Кључне речи: епигенетски лекови, инхибитори хистон деацетилазе 6, антиметастатски агенси, адјувантни хемотерапеутици

Is there a borderline between cytotoxic and antimetastatic effects of selective Histone deacetylase 6 inhibitors in solid malignancies?

Katarina Nikolic[1], Dusan Ruzic[1], Milan Beljkas[1], Milos Petkovic[2], Sheraz Gul[3], Juan F. Santibanez[4], Tatjana Srdic-Rajic[5]

[1] Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [2] Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [3] Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology Screening Port, Hamburg, Germany; [4] Group for Molecular Oncology, Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [5] Department of Experimental Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Researchers make an extensive effort to discover selective histone deacetylase 6 inhibitors (HDAC6i)[1,2] which could be delivered to the patients[3]. These attempts are partially obscured by inconsistency in preclinical data regarding the cellular and biochemical changes upon treatment of solid tumours with HDAC6i [4,5]. In this study, we present computational design, synthesis of three novel HDAC6 inhibitors along with their *in vitro* pharmacological profile

against zinc-dependent HDACs. The *in vitro* anticancer effects of the synthesized compounds were examined on four types of cancer cell lines, human breast cancer cell lines (MDA-MB-231 and MCF-7) as well as human melanoma cells (A-375 and 518A2). It was found that the synthesized compounds induce apoptosis in high concentrations (IC_{50} >30 μM) nonetheless, the observed morphological changes of studied cell lines during cell viability assay prompted us to examine their antimetastatic properties. Novel compound MBDR-4 significantly reduces migration and invasiveness of the MDA-MB-231 and A375 cancer cell lines at subapoptotic concentration (5 μM), which open new avenues for redirecting drug discovery of selective HDAC6 inhibitors as adjuvant chemotherapeutics, with antimetastatic effects.

Keywords: epigenetic drugs, histone deacetylase 6 inhibitors, antimetastastic agents, adjuvant chemotherapy

References:

1. Ruzic, D., Petkovic, M., Agbaba, D., Ganesan, A., Nikolic, K. Combined Ligand and Fragment-based Drug Design of Selective Histone Deacetylase–6 Inhibitors. Mol Inform. 2019 May; 38(5):e1800083.
2. Alves Avelar, L.A., Ruzic, D., Djokovic, N., Kurz, T., Nikolic, K. Structure-based design of selective histone deacetylase 6 zinc binding groups. J Biomol Struct Dyn. 2019 Aug 14:1-12.
3. Mazitschek R. and John H. Van Duzer. Pyrimidine hydroxy amide compounds as HDAC6 selective inhibitors. U.S. Patent No. 9,464,073. 11 Oct. 2016.
4. Depetter, Yves, et al. Selective pharmacological inhibitors of HDAC6 reveal biochemical activity but functional tolerance in cancer models. Int J Cancer. 2019 Aug 1;145(3): 735-747.
5. Lee Y-S, Lim K-H, Guo X, et al. The cytoplasmic Deacetylase HDAC6 is required for efficient oncogenic tumorigenesis. Cancer Res 2008; 68: 7561–9.

Coexistence of TERT promoter and BRAF mutations in metastatic melanoma

Radevic Tatjana, Jovandic Stevo, Bukumiric Zoran, Rajovic Milica, Mijuskovic Zeljko, Magic Zvonko, Kandolf Sekulovic Lidija

Department of Dermatology, Melanoma Outpatient Clinic, Military Medical Academy, School of Medicine, University of Defense, Belgrade, Serbia; [2] Institute for Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Introduction: Despite of breakthrough in treatment with targeted therapy and immunotherapy with 5-year survival rate of 35-40 % that is encouraging,

metastatic melanoma remains difficult to treat. The most common molecular alteration in metastatic melanoma is mutation in BRAF gene (approximately 60% of melanoma), but also several highly recurrent somatic sequence variations in the promoter region of the telomerase reverse transcriptase (TERT) gene where reported with clinicopathologic correlations reported in few studies, so far.

Materials and methods: Coexistence of TERT and BRAF mutation was tested in 123 patients with metastatic melanoma and correlation with clinicopathological features was analysed. All patients were tested for the BRAF V600E mutations using a IVD BRAF Mutation Analysis Kit for Real-Time PCR (Entrogen, USA) while mutation in TERT promoter gene where determined by Sanger sequencing. Clinicopatohologic characteristics (localization, Breslow thickness, presence of ulceration, number of mitoses, histologic subtypes, lymph nodes involvement) and disease course (progression, survival) were analysed between double wild type, BRAF only mutated, TERT-only mutated and double mutated tumors. For statistical analysis Chi-square or Fisher exact test was used *p* value under 0,05 was considered statistically significant. For survival analysis in treatment naive patients Kaplan-Meier was performed.

Results: A total of 123 IV stage melanoma patients, 76 (61,8%) where male and 47 (38,2%) female with median age 57,9 years. 69 (56,1%) patients harbor mutation in TERT promotor while 64 (52,0%) harbored mutation in BRAF which was exclusively 1799 T>A (V600E). 42 (34,1%) patient harbored mutation in BRAF and TERT (DM), 29 (23,6%) TERT only (TM), 23 (18,7%) BRAF only (BM) while 29 (23,6%) patients reported wild type for BRAF and TERT (DW). Oldest group of patients was TM (mean 62,72) followed by DW (mean 61,00), DM (mean 53,19) while patients carrying only BRAF mutation (BM) where youngest (mean 52,30). Majority of tumors where located on extremities (40,7%) and trunk (38,2%). While distribution across extremities was approximately equal between groups, on the trunk most frequent were DM 21 (44,7%) and on extremities TM 15 (51.7%). According to Breslow, TM where thicker (mean 7,14) while DM were thinner (mean 5,53). Patients with TM and DW had more present ulceration then DW and BM.

Discussion: There is strong correlation between BRAF and TERT promotor mutational status (p=0.001). Coexistence of TERT promotor and BRAF mutation are more frequent event to younger people (p=0.016). Tumors that carry both BRAF and TERT promoter mutation have lower Breslow thickness. Double mutated tumors had shorter distant metastasis interval compared with BRAF only or TERT mutated tumors

Прогностички параметри код пацијената са метастазама колоректалног карцинома у јетри оперисаних након конверзионе био-хемиотерапије

Миљана Цунић[1], Мирјана Станић[1], Саша Динић[1], Иван Петковић[1,2], Светислав Врбић[1,2], Мирослав Стојановић [2,3]

[1] Клиника за онкологију, Клинички центар Ниш; [2] Медицински факултет, Универзитет у Нишу; [3] Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Ниш

Увод: Метастазе колоректалног карцинома у јетри требало би хируршки третирати да би се обезбедило дуготрајно преживљавање пацијената. Код пацијената са јетреним метастазама које нису погодне за ресекцију, примена конверзионе био-хемиотерапије омогућава њено извођење.

Циљ: Утврдити прогностичке факторе код пацијената са метастазама колоректалног карцинома у јетри које су хируршки лечене након конверзионе био-хемиотерапије бевацизумаб+FOLFOX4.

Методе: Укључено је шездесетшест пацијената са метастазама колоректалног карцинома у јетри које иницијално нису биле ресектабилне, али су оперисане након конверзионе био-хемиотерапије бевацизумаб+FOLFOX4. Преживљавање без болести (DFS) и укупно преживљавање (OS) процењивани су користећи Каплан-Мајер метод. Поређење DFS и OS према демографским карактеристикама (пол, старост), карактеристикама болести (локализација примарног тумора, синхрона/метахрона болест, број метастаза у јетри, присуство екстрахепатичних метастаза, RAS статус) и третмана (број циклуса пре операције, одговор на терапију, постоперативна терапија) вршено је помоћу лог-ранк теста. Прогностички фактори дефинисани су коришћењем униваријантне анализе.

Резултати: Пацијенти са до 4 метастазе у јетри имали су статистички значајно дуже DFS него они са 5 или више метастаза (18,384 v.s. 6,85 месеци; p<0,001). Значајно боље OS имају пацијенти са до 4 метастазе него ли они са 5 или више метастаза (44,687 v.s. 29,723 месеци; p=0,006) као и пацијенти без присутне екстрахепатичне болести (41,71 v.s. 23,283 месеци; p=0,012). Униваријантном анализом утврђено је да је присуство 5 или више метастаза у јетри предиктор лошијег DFS (HR 3,989; 95%CI 1,055-15,087; p=0,042) а одсуство екстрахепатичне болести је предиктор бољег OS (HR 0,122; 95%CI 0,017-0,869; p=0,036).

Закључак: Број хепатичних метастаза и присуство екстрахепатичне болести су прогностички параметри код пацијената са оперисаним метастазама колоректалног карцинома у јетри након конверзионе био-хемиотерапије.

Кључне речи: колоректални карцином, хепатичне метастазе, ресекција јетре, прогностички фактори

Prognostic parameters in patients with resected colorectal liver metastases after conversion bio-chemotherapy

Miljana Džunić[1], Mirjana Stanić[1], Saša Dinić[1], Ivan Petković[1,2], Svetislav Vrbić[1,2], Miroslav Stojanović[2,3]

[1] Clinic of oncology, Clinical center Niš; [2] Medical Faculty, University of Niš; [3] Clinic for digestive surgery, Clinical center Niš

Introduction: Metastases of colorectal cancer to the liver should be surgically treated in order to provide a long term survival. In patients with liver metastases that are not suitable for resection, appliance of conversion chemotherapy enables surgery.

Aim: The purpose of this research is to investigate prognostic factors in patients with resected liver metastases from colorectal cancer after conversion bio-chemotherapy bevacizumab+ FOLFOX4, which made initially unresectable disease suitable for resection.

Methods: We included sixty-six patients with resected colorectal liver metastases, which were upfront not suitable for resection, but operated after induction bio-chemotherapy with bevacizumab + FOLFOX4. Disease free survival (DFS) and overall survivar (OS) were estimated using the Kaplan-Meier method, and compared using the log-rank test according to demographic characteristics (age, gender), characteristics of the disease (primary tumor localization, sinchronous/metachronous metastases, number of metastases, extrahepatic disease and RAS status) and treatment characteristics (number of preoperative bio-chemotherapy cycles, treatment response, postoperative chemotherapy). Univariate COX regression analysis was performed.

Results: In patients with up to 4 hepatic metastases DFS was significantly longer than in patients with 5 of more metastases (18,384 v.s. 6,85 months; p<0,001). Significantly longer OS was present in patients with up to 4 hepatic

metastases than in those with 5 or more liver lesions (44,687 v.s. 29,723 months; p=0,006) and in patients without extrahepatic disease (41,71 v.s. 23,283 months; p=0,012). In univariate analysis, 5 or more hepatic metastases were predictive for poorer DFS (HR 3,989; 95%CI 1,055-15,087; p=0,042) and absence of extrahepatic disese was predictive factor for better OS (HR 0,122; 95%CI 0,017-0,869; p=0,036).

Conclusion: Number of hepatic and presence of extrahepatic metastases are prognostic parameters in patients with resected colorectal liver metastases after conversion bio-chemotherapy.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, liver resection, prognostic factors

33. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 33rd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

САВРЕМЕНИ ПРИСТУП У ЛЕЧЕЊУ И ЗДРАВСТВЕНОЈ НЕЗИ КОД ОБОЛЕЛИХ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Савремени приступ у лечењу и здравственој нези пацијенткиња са карциномом дојке
Горица Маринковић 273

Значај *BRCA* 1 и *BRCA2* генетичког тестирања у наследном карциному дојке / Implications of *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing in hereditary breast cancer
Милица Матас, Ана Кривокућа 274

Примена циљане терапије у лечењу оболелих од карцинома дојке у ИОРС-у – јуче, данас, сутра
Јасмина Митровић 275

Примена иновативних лекова Trastuzumab emtanzina и Pertuzumab-a у лечењу и здравственој нези оболелих од карцинома дојке
Сузана Ђокић 277

Специфичности здравствене неге код оболеле од карцинома дојке – приказ случаја
Александра Нинковић 278

Специфичности сестринских интервенција код примене оралних цитотоксичних агенаса у лечењу оболелих од карцинома дојке
Бојана Велисављевић 279

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Савремени приступ у лечењу и здравственој нези пацијенткиња са карциномом дојке

Горица Маринковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Свака жена може оболети од рака дојке! Са преко 4000 новооткривених случајева и 1600 умрлих жена годишње, рак дојке је најчешћи малигни тумор и један од водећих узрока превремене смрти код жена у Србији. (Једна од 12 жена током живота оболи од рака дојке,а код 70% откривених случајева, промене су веће од 2 цм.)

Циљ: Истаћи бенефите савременог приступа у лечењу и здравственој нези оболелих од карцинома дојке.

Дискусија: HER2 – позитивни карцином дојке има лошију прогнозу, с обзиром да агресивно напредује, чешће и раније даје метастазе, те је преживљавање пацијенткиња са HER2 – позитивним карциномом дојке знатно краће. HER2 – позитивни карцином дојке припада групи умерено хемиосензитивних малигних тумора и сама цитотоксична терапија је достигла плато ефикасности. Међутим, последње две деценије сведоци смо значајног напретка у системском лечењу карцинома дојке, првенствено захваљујући увођењу биолошке терапије тј. комбиновању конвенционалне хемиотерапије са иновативном биолошком терапијом, чиме су постигнути битно бољи клинички исходи, укључујући и дане укупног преживљавања оболелих од карцинома дојке. Тако, данас у Србији, пацијенткиње са HER2 – позитивним карциномом дојке на располагању имају најсавременију терапију, која укључује: Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta), TD-M1 (Kadcyla) и Lapatinib(Tyverb).

Савремени концепт терапијског приступа у лечењу малигних болести подразумева да се истовремено са онколошком терапијом примењују и

мере супортивне онкологије, која се бави превенирањем и лечењем нежељених ефеката онколошке терапије.

У савременом приступу, у здравственој нези оболелих од карцинома дојке, специфичности сестринских интервенција базирају се на познавању терапијског протокола и безбедног руковања биолошким и цитотоксичним агенсима, едукацији оболелих и чланова породице о препознавању потенцијалних нежељених ефеката специфичне онколошке терапије, као и санацији истих уз обавезно поштовање професионално усвојених стандарда.

Закључак: Дакле, лечење пацијенткиња са карциномом дојке подразумева онколошку и супортивну терапију које се спроводе од тренутка постављања дијагнозе болести и не прекидају се кроз цео ток болести. Данас, у Србији, на располагању имамо различите врсте терапије са могућношћу комбиновања у различитим фазама болести, а циљ свих процедура мора бити сврсисходан: терапијска корист увек треба да буде већа од штете која може настати због нежељених ефеката лека.

Кључне речи: HER2 – позитивни карцином дојке, биолошка терапија, здравствена нега.

Значај *BRCA* 1 и *BRCA2* генетичког тестирања у наследном карциному дојке
Implications of *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing in hereditary breast cancer

Милица Матас, Ана Кривокућа

Институт за онкологију и радиологију Србије

Карцином дојке чини 25% случајева свих карцинома код жена. Иако се најчешће јавља по принципу случајности - порадично, 5–10% свих карцинома дојке спада у групу која се назива наследни карцином дојке. Наследни карцином дојке се најчешће карактерише великим бројем случајева карцинома (дојке и / или јајника) у породици, настанком болести раније у животу, мултиплим примарним карциномима, као и билатералним и мултифокалним карциномима. 20 до 30% случајева наследног карцинома дојке повезано је са постојањем штетних мутација у високо ризичним генима *BRCA1* и *BRCA2*. Поред ових гена постоје и други гени који са нижим ризиком доприносе настанку наследне болести.

Од маја 2016. године, на Институту за онкологију и радиологију Србије тестирано је 308 особа на присуство мутације у панелу од 19 гена. Про-

нађено је 26 *BRCA1* и 13 *BRCA2* мутација као и велики број мутација у другим високо и средње ризичним генима. Нова технологија секвенцирања смањила је цену генетичког тестирања и омогућила већи приступ генетичком тестирању и генетичком саветовању. Наши резултати указују на значај тестирања ширег панела гена у одређивању наследне предиспозиције за карцином дојке и јајника. Такође, наши резултати указују на то да би испитаницима пореклом из Србије свакако требало понудити шири панел гена у циљу прецизнијег дефинисања наследне предиспозиције.

Тестирање генетичке предиспозиције није скрининг тест за општу популацију, већ пердставља један од параметара свеобухватне процене ризика за настанак наследног карцинома.

Кључне речи: карцином дојке, високо ризични гени, секвенцирање.

Референце:

1. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, Evans DG et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst. **2013 Jun 5**;105(11):812-22. doi: 10.1093/jnci/djt095. Epub 2013 Apr 29.
2. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. Ann Oncol. **2016 Sep**;27(suppl 5):v103-v110.
3. Ponder BA, Antoniou A, Dunning A, Easton DF, Pharoah PD. *Polygenic inherited predisposition to breast cancer*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2005;70:35-41.
4. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: *The Era of New Susceptibility Genes*. Biomed Res Int. 2013;2013:747318. doi: 10.1155/2013/747318.
5. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch, Garber JE, Offit K, Robson ME. *Counseling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations*. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Sep;13(9):581-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90.
6. Mackay J, Szecsei CM. *Genetic counseling for hereditary predisposition to ovarian and breast cancer*. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii334-8. doi: 10.1093/annonc/mdq365.

Примена циљане терапије у лечењу оболелих од карцинома дојке у ИОРС-у – јуче, данас, сутра

Јасмина Митровић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Напредак истраживања у области фармакологије и фундаменталних наука свакодневно указује на нове методе лечења карцинома дојке.

Биолошка терапија је релативно нови приступ лечењу малигних болести и подразумева примену моноклонских антитела.

Циљ: Указати на значај увођења биолошке терапије у лечењу оболелих од карцинома дојке.

Дискусија: Везивањем моноклонских антитела за молекуле који се специфично налазе на површини малигне ћелије активира се имуни систем који уништава туморске ћелије.

У 15% до 25% случајева ћелије карцинома дојке на својој површини имају прекомерно изражен HER2 протеин. Зато се HER2 оверекспресија сматра негативнм прогностичким фактором и представља кључно место деловања у лечењу поменутог карцинома.

Године 1975. група научника открива потенцијал коришћења моноклонских антитела, 1981.године први пут клониран и секвенциран хумани HER2 ген, а 1998. године FDA је одобрио Herceptin у индикацији раног HER2+ карцинома дојке, који је у Србији је регистрован 2005. године.

Херцептин садржи активну супстанцу трастузумаб, хуманизовано моноклонско антитело, које се селективно везују за антиген који се назива рецептор 2 хуманог епидермалног фактора раста (HER2). Херцептин је глобално прихваћен као окосница стандардне терапије HER2 позитивног карцинома дојке у свим фазама болести,било да се примењује са стандардним цитостатицима или као монотерапија. Примењен путем интравенске инфузије, Херцептин је детаљно испитиван у лечењу ове болести. Нова субкутана (СЦ) формулација трастузумаба се развила као алтернатива 3-недељној ИВ инфузији лека у лечењу раног и одмаклог карцинома дојке са основним циљем да се побољша комфор пацијената током примене лека.

Закључак: Примена иновативних лекова доводи до даљег унапређења лечења и побољшања квалитета живота лечених болесница са HER2+ карциномом дојке.Континуарана едукација медицинских сестара-техничара на пољу биолошке терапије омогућава упознавање са својством лека, начином апликације, врсте токсичности, а све у циљу препознавања и санирања нежељених ефеката терапије.

Кључне речи: HER2 + позитивни карцином, Трастузумаб, едукација сестара.

Примена иновативних лекова Trastuzumab emtanzina и Pertuzumab-а у лечењу и здравственој нези оболелих од карцинома дојке

Сузана Ђокић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Развој модерне онкологије непосредно је повезан са напретком у области молекуларне биологије, захваљујући којом је откривен низ туморских антигена који су сада «мета» савремене такозване циљане терапије. У ери иновативних лекова, у системском лечењу HER2 позивитног карцинома дојке, на стационару КМО од септембра 2018. године примењују се моноклонска антитела Pertuzumab (Perjeta) и Trastuzumab emtanzin (Kadcyla).

Циљ: Сагледати најчешћу појаву нежељених ефеката код примене специфичне онколошке терапије и указати на неопходност безбедног руковања биолошким и цитотоксичним агенсима.

Дискусија: Pertuzumab се комбинује са другим моноклонским антителом и стандардним цитотоксицним агенсима као прва линија у лецењу HER 2 позитивног карцинома дојке док се Трастузумаб емтанзин примењује искључиво као монотерапија у другој линији лечења.

Безбедно руковање биолошким и цитотоксичним агенсима подразумева манипулацију у строго асептичним условима. Физичка и хемијска стабилност лекова се обезбеђује одвојеном припремом цитотоксичних агенаса од биолошких лекова у коморама с ламинарним протоком ваздуха.

Хемиотерапијски агенси нису селективно токсични, већ нападају све ћелије које карактерише брза пролиферација, што повећава могућност настанка нежељених ефеката хемиотерапије, а како биолошка терапија нема утицај на здраве /нормалне ћелије, самим тим се драстично смањују нежељени ефекти специфичног онколошког лечења. Врста, интензитет као и време јављања нежељених ефеката специфичне онколошке терапије, зависе од врсте лека, дозе лека, начина примене лека, дужине трајања лечења, као и прихофизичких особености пацијенткиња.

Најчешћа нежељена дејства код примене терапијског протокола Перјета-Херцептин-ТХТР јављају се у виду дијареје, леукопеније, алопеције, неутропеније, фебрилне неутропеније, укључујући и хиперсензитивну реакцију па чак и алергијску реакцију, док су повишена телесна температура,

тромбоцитопенија, мучнина, бол у стомаку, диспеа, епистакса најчешћа нежељена дејства код примене Кадцуле.

Закључак: Савремена онколошка терапија у лечењу малигне болести има за циљ довођење малигне болести у хронични стадијум и отклањање заблуда да су то болести од којих се по правилу обавезно умире. Савремено лечење и здравствена нега пацијенткиња са ХЕР2 позивитним карциномом дојке је комплексан и дуготрајан процес који подразумева учешће специјализованог кадра укључујући и добро едуковане и стручно оспособљене медицинске сестре техничаре у чијем је свакодневном раду неопходно поштовање професионално усвојених стандарда.

Специфичности здравствене неге код оболеле од карцинома дојке – приказ случаја

Александра Нинковић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Пацијенткиња П.М. 1952 год је први пут приказана Конзилијуму за дојку 18.02. текуће године који је одлучио да се лечење започне применом ХТ по АЦ протоколу, уз напомену да достави цт тораха и абдомена. Након увида у исти, због постојећих метастаза, 25.03. Конзилијум одлучује да се специфично онколошко лечење започне II линијом системске анти ХЕР 2 терапије по ПХТ протоколу преко ДБХТ ИОРС-а. (Први циклус је протекао без компликација, уз добру субјективну толеранцију пацијенткиње.)

Циљ: Сагледати најчешће нежељене ефакте и сестринске интервенције по ПЗН, и указати на значај појединачних сестринских активности у превенцији потенцијалних као и санацији актуелних здравствених проблема.

Дискусија: Први циклус је протекао без компликација, уз добру субјективну толеранцију пацијенткиње. Међутим, 12 дана од апликовања терапије код пацијенткиња долази до развоја леуко-неутропеније (Ле 1.7, Неу 0.1) праћене фебрилношћу (ТТ 38.5) уз појаву мукозитиса гр ИИИ те је индикован хитан пријем на стационар Клинике за медикалну онкологију (КМО).

С обзиром да је к.п. фебрилна неутропенија стање које се може искомпликовати развојем инфекције, првенствено на респираторном систему, сестринске интервенције се огледају у пружању неопходних информација ради превенције истих (нпр забрана посете, ношење маске, чешће

одржавање хигијене, Исхрану богата протеинима и витаминима...), контролу телесне температуре на 6 h а пп и чешће, а по налогу лекара узима се биолоски материјал за урино и хемокултуру и примењује се и.в. антибиотска терапија и ГЦСФ сет. Као последица неутропеније дошло је и до развоја локалне реакције козе на месту примене инфузије, коју смо санирали применом хладних облога као и апликовање хидрокотизон масти локално на 6 h током 7 дана. Сестринске интервенције се код мукозитиса због појаве бола и улецарација првенствено базирају у хигијенско дијететском резиму и примени аналгетске терапије по налогу лекара како би пацијенткиња унос хране и воде могла да врши са што мање бола. Такође је примењивана и.в хидрација уз испирање усне дупље стандардним раствором. Важно је било напоменути пацијенткињи да не користи комерцијалне растворе за испирање усне дупље јер многи од њих садрже алкохол и могу довести до додатног сушења и оштећења слузокоже, да током ноћи уклони зубну протезу и да избегава дуван. Након санације актуелних здравствених проблема, а због изразене хематолоске токсицности, наредна хоспитализација је пролонгирана на 26 дан, те је одлучено да пацијенткиња наредних 5 циклуса прима преко стационара КМО.

Закључак: Активности медицинске сестре техничара у свакодневној пракси са оболелима од малигних болести се, поред здравствене неге, огледају кроз едукацију и саветовање пацијената и чланова узе породице, односно у пружању неопходних информација ради препознавања потенцијалних незељених ефеката и санирања актуелних, а све у циљу оцувања квалитета зивота оболеле особе и враћању свакодневним активностима.

Специфичности сестринских интервенција код примене оралних цитотоксичних агенаса у лечењу оболелих од карцинома дојке

Бојана Велисављевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: На одељењу Дневне болнице за хемиотерапију Клинике за медикалну онкологију од марта 2014. године примењује се терапијски протокол Tyverb (Lapatinib) у комбинацији са Xelodom (Capecitabine).

Циљ рада: Указати на неопходност безбедног руковања оралном биолошком и цитотоксичном терапијом; Сагледати појаву потенцијалних нежељених дејстава током специфичне онколошке терапије и указати на значај едукације пацијената и чланова породице у препознавању потенцијалних нежељених ефеката.

Дискусија: Терапијски протокол Tyverb (Lapatinib) у комбинацији са Xelodom (Capecitabine) примењује се као III линија системске терапије код пацијенткиња са ХЕР 2позитивним карциномом дојке које су прогредирале након претходне примене Таксана Docetaxel,Paclitaxel) у комбинацији са Trastuzumabom (Herceptin) и Pertuzumabom (Perjeta).

Tyverb (Lapatinib) је моноклонско антитело у виду овалне биконвексне филм таблете која садржи 250мг Лапатиниба. Узима се најмање један сат пре или најмање један сат након оброка. Препоручена доза Туверба је 1250мг примењена једном дневно континуирано. Xeloda (Capecitabine) је цитотоксични агенс у виду биконвексне овалне филм таблете која садржи 500 мг Capecitabine, узима се 30 минута након доручка и 30 минута након вечере. Препоручена доза Xelode је 2000 мг/м2/дан подељена у 2 дозе у интервалу од 12х, током терапијског циклуса који траје 21 дан. Јако је важно пробудити свест код здравствених радника који су у контакту са оралном специфичном онколошком терапијом о значају и важности коришћења заштитне опреме, која мора да испуњава високе стандарде да би обезбедила жељени ниво заштите. Наиме, не тако мали број медицинских сестратехничара већи значај придаје приликом руковања са ампулираним лековима занемарујући чињеницу да поједине таблете/капсуле могу бити опасне приликом директног контакта као и ампулирани цитотоксични агенси.

Сестринске интервенције се превасходно огледају у коришћењу рукавица приликом руковања оралним цитостатицима и едукацији пацијената и цланова узе породице о вазности узимања прописане терапије у тацно одредјено време, о цувању и безбедној употреби истих у куцним условима, о понасају приликом акцедентне ситуације као и у препознавању могуцих незељених ефеката. Све онколошке терапијске процедуре поред несумњиве користи нажалост испољавају и нека нежељена дејства која се успешно могу превенирати и лечити применом мера супортивне терапије. Као најчешћа потенцијална нажељена дејства примењеног терапијског протокола Tyverb (Lapatinib) и Xeloda (Capecitabine) могу се јавити гастроинтенстинални догађаји у виду дијареје, мучнине и повраћања, смањене вредности ејекционе фракције леве коморе, орални мукозитис као и синдром шака-стопало.

Закључак: У савременом приступу у лечењу и здравственој нези пацијенткиња са HER2+ карциномом дојке неопходно је да здравствени радници познају терапијски протокол и стандарде безбедног руковања оралним биолошким и цитотоксичним агенсима, а исто тако неопходно је да укажу пацијенткињама на могућност нежељених ефеката, време појављивања и интензитету трајања тегоба, као и на значај сарадње, а све у циљу препознавања потенцијалних нежељених ефеката, благовременог санирања и избегавања многих компликација.

ДЕЛОКРУГ РАДА МЕДИЦИНСКЕ СЕСТРЕ У НЕУРООНКОЛОГИЈИ

Историјат клинике за неурохирургију
Жана Ђурић 285

Активности медицинске сестре у збрињавању неуроонколошког пацијента у дневној болници
Снежана Гвозденовић Лалић 285

Делокруг рада медицинске сестре на неуроонколошком одељењу
Дијана Стојчић 286

Специфичности у раду медицинске сестре на стереотаксичној радиохирургији - Гама нож јединици
Биљана Вујадиновић 287

Делокруг рада медицинске сестре на одељењу стереотаксичне радиохирургије – X ножу
Слађана Шакан 288

Work area of nurse in the stereotaxic radiosurgery department - x knife
Slađana Sakan 289

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Историјат клинике за неурохирургију

Жана Ђурић

Клиника за неурохирургију

Темељи данашње Клинике за неурохирургију постављени су 24.априла 1971. годинена Врачару у крургу Медицинског факултета.

Међутим, њени духовни темељи датирају још од 1923.године када су у оквиру тадашње Прве хируршке клинике ,Медицинске велике школе у Београду почела неговати неуролошка хирургија.Те године Проф.др Миливоје Костић начинио је прву операцију тумора хипофизе приступом кроз нос, с тимшто је претходних година, почев 1914.године изводио низ неурохируршких интервенција претежно на периферном нервном систему и у екстрадуралном простору.То је био период херојске неурохирургије, јер је ова дисциплина у целом свету била тек у повоју.

Активности медицинске сестре у збрињавању неуроонколошког пацијента у дневној болници

Снежана Гвозденовић Лалић

Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије; Дневна болница за примену хемиотерапије код неуроонколошких пацијената

Неуроонколошки пацијенти суочени су са проблемима који су дуготрајни и утичу на многа подручија у свакодневном животу, услед чега је потребно лечење које укључује бројне тимове клиничара и облике лечења (перорална и интравенска примена лекова, радиотерапија, хирушки захват, симптоматска – кортикостериди, антиептилептици, аналгетици). Један од чланова претходно наведених тимова је медицинска сестра.

Улога медицинске сестре је да добро припреми извођење својих интервенција. Пре почетка свог рада она преузима налог од лекара за извођење радње за коју зна како се изводи, шта се од ње очекује, које су могуће компликације и нежељени ефекат. Пре интервенције упознаје се са пацијентом успостављајући први контакт, труди се да га припреми за интервенцију и својим сигурним ставом улије пацијенту поверење. Како би се обавила интервенција припрема опрему и простор. Након припреме приступа интервенцији која се одликује вештином, професионалношћу и етичким принципом.

Медицинска сестра највише времена проводи са пацијентом и у могућности је да својом емпатичношћу процени његову: породичну, социјалну, материјалну и радну ситуацију како би ближе дочарала пацијентова очекивања и потребе од саме хемиотерапије.Она је уједно и едукатор у процесу лечења. Пацијенту и породици даје информације, објашњења новонасталог стања и пружа подршку како би сам болесник и његова породица активно учествовали у процесу лечења са циљем да се постигне највећи степен самосталности и независности пацијента.Опремљеност и уређење дневне болнице уз љубазност запослених омогућавају пацијентима колико је могуће пријатан, удобан и породични боравак.

Кључне речи: неуроонколошки пацијент, медицинска сестра, емпатија

Делокруг рада медицинске сестре на неуроонколошком одељењу

Дијана Стојчић

Клинички центар Србије, Клиника за неурохирургију, Одељење неуроонкологије

На одељењу Неуроонкологије НХК КЦС врши се хоспитализација, припрема као и специфична форма неурохируршког лечења пацијената оболелих од тумора централног нервног система.

У склопу рада Неуроонколошког центра врши се и спроводјење хемио и специфичне стереотаксичне радиохирургије (Х нож и Гамма нож), јединог таквог Центра у региону. Од самог пријема пацијента на одељење медицинска сестра је увек поред пацијента. Медицинска сестра организује смештај болесника у постељу; упознаје га са кућним редом одељења; врши преоперативну припрему пацијента (вађење крви, пратњу болесника

на свим дијагностичким процедурама); спроводи личну хигијену пацијента; спроводи здравствено васпитни рад са болесником и његовом породицом; прати пацијента у операциону салу; спроводи постоперативну негу пацијента; примењује прописану медикаментозну терапију.

Уз све поменуте процедуре за неурохируршке пацијенте подједанко је важан осмех, љубазност као и емпатија медицинске сестре и целокупног тима, што је од посебне важности у раној рехабилитацији пацијента. На одељењу Неуроонкологије влада пријатна, кућна атмосфера што наши пацијенти и њихова фамилија то увек наглашавају као једну велику олакшицу у лечењу и раној рехабилитацији.

Кључне речи: Неоонкологија, медицинска сестра, нега пацијената, емпатија

Специфичности у раду медицинске сестре на стереотаксичној радиохирургији - Гама нож јединици

Биљана Вујадиновић

Клинички центар Србије, Одељење стереотаксичне радиохирургије - Гама нож

Гама нож стереотаксична радиохирургија је данас прихваћена као моћно средство и златни стандард у неурохируршком лечењу метастатских промена на мозгу и одређених бенигних оболења мозга.

Концепт је 1951. године развио шведски неурохирург Ларс Лексел, чија је идеја навигације унутар тродимензионалног поља била основа за настанак гама ножа 1968. године. Овај неинвазивни третман користи стереотаксични оквир на глави као спољну референцу и омогућава неурохирурзима да лече лезије унутар мозга без отварања лобање.

Уређај емитује од 192 - 201 појединачни сноп гама зрака насталих распадом радиоактивног кобалата (Co60), који су фокусирани и веома прецизно усмерени ка мети дефинисаној са три координате, уништавајући је уз максималну поштеду околног здравог ткива. Постојеће индикације за гама нож су бројне, а метода је једноставна и прецизна за извођење. Улога медицинске сестре у радиохирургији је релативно независна и стога захтева стално и активно планирање. Она је често први контакт за пацијента и остаје поред њега од пред третмана, кроз интервенцију и током сваке наредне посете.

Нажалост, врло је мало прилика за обуку или оријентацију који упознају медицинске сестре са протоколом у радиохирургији.

Примена гама ножа у Србији почела је 2. новембра 2015. године када је пуштен у рад уређај Електа Лексел Гама Нож Перфекшн са 192 извора и до данас је урађено преко 2500 интервенција.

Кључне речи: стереотаксична радиохирургија, гама нож, неурохируршка медицинска сестра, протоколи

Делокруг рада медицинске сестре на одељењу стереотаксичне радиохирургије – X ножу

Слађана Шакан

Клинички центар Србије, Неурохируршка клиника, Одељење радиохирургије – X нож

Линеарни акцелератор се први пут нашао у клиничкој употреби раних педесетих година у Лондону. Први пацијент је зрачен у августу 1953. год. X нож (Икс нож) као радиохируршки апарат представља револуцију у начину пружања напредне радиохирургије, корисницима здравствене заштите се нуди брзо и ефективно радиохируршко лечење тумора без реза и даљег задржавања на клиници.

Многа истраживања указују на предност коришћења високих доза у малом броју третмана на чему се и заснива стереотаксично лечење, радиохируршка метода је хипофракционисано зрачење у једној до пет фракција. На X ножу се могу зрачити интракранијалне промене али и промене у целом телу уз максималну заштиту здравог ткива, врло је погодна метода лечења код неприступачних и иноперабилних тумора.

Улога медицинске сестре у радиохирургији је комплексна и захтева свеобухватни, холистички приступ оболелом и његовој породици. Она кроз процес здравствене неге обавља независну функцију али се реализује кроз међузависне функције са другим члановима мултидисциплинарног тима. Медицинска сестра је најчешће први контакт за пацијента али и особа која је итекако присутна кроз цео процес лечења од првог прегледа, учествовања у дијагностици, предтретмана, самог третмана па до сваке контроле након завршеног лечења на одељењу радиохирургије.

У Клиничком центру Србије X нож је почео са радом 31. октобра 2018. године. До сада је третиран велики број пацијената (у овом моменту пре-

ко 400) углавном са ендокранијалним променама и променама на коштаном систему, са тенденцијом за проширивањем листе индикација. Предност постојања једног оваквог апарата у Србији јесте скраћење боравка пацијената у здравственим установама, могућност третирања више регија у истом дану али и омогућавање потпуног комодитета нашим корисницима.

Кључне речи: X нож, радиохирургија, медицинска сестра

Work area of nurse in the stereotaxic radiosurgery department - x knife

Slađana Sakan

Clinical Center of Serbia, Neurosurgical Clinic, Depatment of Radiosurgery –X knife

The lienar accelerator first came into clinical use in the early 1950s in London. The first patient was radiated in August 1953. The X knife (The Varian EDGE Radiosurgery System), as a radiosurgical device, is a revolution in the way advanced radiosurgery is delivered, and health care users are offerdrapid and affective radiosurgical treatment of tumors without incision and furter clinic retention.

Many studies point to the adventage of using high doses in a small number of treatmens, on which stereotaxic treatment is based, the radiosurgical method being hypofractionate radiatin in one of five fractions.Intracranial changes can be radiated on the X knife, as well as changes troughout the body with maximum protection of healty tissue, it is a very convenient method of treatment in inaccessible and inoperable tumors.

The role of the nurse in radiosurgery is complex and requires a comprehensive, holistic approach to the patient and his or her family, It performs anindependent function throught the nursing process but is realized throught interdependent functions with other members of the multidisciplinary team. The nurse is usually the first contact for the patient but also a person who is very present throught the treatment process from the first examination , participating in the diagnosis, pre-treatment, the treatment itself until every control after the completion of treatment in the radiosurgery department.

At the Clinical Center of Serbia X the knifen began its operation on October 31, 2018. Until now, a large number of patients (at present over 400) have

been treated mainly with endocranial and bone system changes, with a tendency to expand the list of indications.The advantage of having such apparatus in Serbia is the shortening of patients stay in health care facilites, the possibility of treating multiple regions in the same day, but also providing complete comfort to our users.

Key words: X knife, radiosurgery, nurse

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД
ANNALS OF ONCOLOGY SECTION
Зборник апстраката / Abstract Book

ИЗДАВАЧ
Канцеролошка секција
Српског лекарског друштва

PUBLISHER
Serbian Medical Society
Oncology Section

ЗА ИЗДАВАЧА
Радан Џодић

ON BEHALF OF THE PUBLISHER
Radan Dzodic

УРЕДНИК
Нада Сантрач

EDITOR
Nada Santrac

ГРАФИЧКО ОБЛИКОВАЊЕ
Предраг М. Поповић

DESIGN AND LAYOUT
Predrag M. Popovic

ШТАМПА
Caligraph
Београд

PRINTED BY
Caligraph
Belgrade

ТИРАЖ
400 примерака

CIRCULATION
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

33. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 33rd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

НОВИНЕ У СУПОРТИВНОЈ ОНКОЛОГИЈИ

Опстипација изазвана опиоидним аналгетицима
Јелена Димитријевић 295

Opioid-induced constipation
Jelena Dimitrijevic 296

Хронични канцерски бол - сестрински аспект / Chronic cancer pain: from the nurse's perspective
Бакић Наташа, Лазин Наташа, Димитријевић Јелена 298

Сестринске интервенције у иницијалној процени и праћењу симптома помоћу ESAS – искуства са ИОРСа / Nursing interventions in initial assessment and symptom monitoring with ESAS – expirience on IORS
Лазин Наташа, Бакић Наташа, Чаламаћ Марина 299

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Опстипација изазвана опиоидним аналгетицима

Јелена Димитријевић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Опстипација се дефинише као поремећај у пражњењу црева који карактерише смањена учесталост спонтаног пражњења црева. Констипација је поремећај у пражњењу црева који карактерише отежано пражњење суве и тврде столице.

Дијагноза опстипације се поставља на основу ROME критеријума, док нова верзија ових критеријума препознаје опиоидима изазвану опстипацију као ентитет и дефинише је појаву или погоршање опстипације према критеријумима које дефинише ROME класификација током увођења, промене или повећања дозе опиоида.

Опиоидни аналгетици своје дејство на црева остварују преко предоминантно μ и делимично преко κ опиоидних рецептора. То је једино нежељено дејство опиоидних аналгетика на које се не развија толеранција. Преко ових рецептора опиоидни аналгетици повећавају ресорпцију течности у цревима, повећавају тонус сфинктера, смањују секрецију у цревима и успорава цревну перисталтику. Инциденца опстипације изазване опиоидима је од 40 до 60 %, према неким подацима и преко 90%. Имајући у виду да се толеранција не развија, превенција је обавезна.

Приступ пацијенту са опстипацијом треба да обухвати општи анамнезу и физикални преглед, поједине специфичне податке који се тичу карактеристика у пражњењу црева, навика у јелу и пићу, лекова које пацијент користи, податке који се тичу обољења у вези са гастроинтестиналним обољењима или другим придруженим болестима. Даље, приступ пацијенту би требало да обухвати одговарајуће дијагностичке процедуре и лабораторијске анализе и преглед регија од интереса (абдомен, перинеална регија, дигито-ректални преглед).

Процена опстипације се врши на основу стандардизованих скала и помагала и у одређеним ситуацијама на основу нативне радиографије трбуха у смислу постојања фекалне импакције.

Терапија и превенција подразумева опште принципе као што је на пример заузимање одговарајуће положаја током процеса дефекације, дијету и фармакотерапију. Фармакотерапија опиоидима изазване опстипације обухвата осмотске лаксативе, стимулантне лаксативе, циљана терапију (инхибитори периферних μ опиоидних рецептора), клизме (у случајевима неуспешности пероралне терапије и фекалне импакције) и ротацију опиоидних аналгетика.

Водич Европског удружења медикалних онколога из 2018. године препоручује да сви пацијенти који се лече применом опиоидних аналгетика превентивно добијају лаксативе. Препоручује се примена осмотских или стимулантних лаксатива, док се лаксативи који повећавају фекалну масу не препоручују. Инхибитори периферних опоидних рецептора се препоручују у случају неуспеха стандардне терапије лаксативима. Такође, овај водич истиче комбинацију оксикодона и налоксона као терапијски опцију која смањује ризик од појаве опиоидима изазване опстипације.

Опиоидима изазвана опстипација је учестало нежељено дејство терапије опиоидним аналгетицима, са инциденцом до 90%, толеранције се не развија, превенција је обавезна, приступ се прилагођава сваком пацијенту понаособ, а терапија обухвата опште принципе, дијету и примену лекова.

Кључне речи: опиоидима изазвана опстипација, толеранција, фармакотерапија

Opioid-induced constipation

Jelena Dimitrijevic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Constipation is defined as the slow movement of faeces through the large intestine, resulting in infrequent bowel movements and the passage of dry, hard stools.

The standard clinical definition of chronic constipation is based on the ROME III criteria, while new version of these criteria, ROME IV, has seen the addition of opoioid-induced constipation (OIC), defined as constipation triggered or worsened by opioid analgesics.

Opioid analgesics act on mu and partially on kappa receptors, resulting in reduced peristalsis and fluid secretion, increased reabsorption and increased sphincter tone. Constipation is the only opoioid-induced adverse event to which patients do not develop tolerance. OIC incidence ranges between 40% and 60% (according to some authors up to 90%) and is variable due to dose and type of opioid used. Considering that to this adverse event tolerance does not develop, prevention is obligatory.

Approach to the patient with opioid-induced constipation should be individulized and assessment should include full medical history and examination, informations about bowel patterns, eating and drinking habits, medication use, level of physical activity, pre-existing bowel conditions, other comorbid diseases and environmental factors. It should consists of general and specific diagnostic and laboratory tests as well as abdominal, perineal and digital rectal examination.

For the assessment of OIC standardized tools and scales are used and in the case od faecal impaction, in some cases, diagnosis can be made by using an plain abdominal X-ray.

Prevention and treatment of OIC is based on general principles (for example adequate positionig during defecation), diet and pharmacotherapy. For the treatment of OIC osmotic and stimulant laxatives, new targeted therapy (peripherally acting mu opioid receptor antagonists - PAMORAs), enemas, new opioid/opioid receptor antagonist combinations and opioid rotation are used.

European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018 guideline recommends that in the management of OIC all patients receiving opioid analgesics should be prescribed concomitant laxative. Osmotic or stimulant laxatives are generally preferred while bulk laxatives are not recommended for the OIC. In the cases of unresloved OIC peripheral opioid antagonist are recommended. This guideline, also, suggests that combined opioid/naloxone medications have been shown to reduce the risk of OIC.

OIC is common opioid-induced adverse event with incidence up to 90% of patients receiving opioid analgesics, patients do not develop tolerance, prevention of OIC is mandatory, approach to the patients with OIC is individualized and based on general principles, diet and pharmacotherapy.

Key words: opioid-induced constipation, tolerance, pharmacotherapy

Хронични канцерски бол - сестрински аспект
Chronic cancer pain: from the nurse's perspective

Бакић Наташа, Лазин Наташа, Димитријевић Јелена
Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Бол је најчешћи и најтежи симптом малигне болести, и симптом који највише плаши болесника и породицу.Бол се јавља у свим фазама болести али се његова учесталост и јачина повећава како болест напредује.Пацијента треба питати да ли има болове, треба му веровати када се жали на бол, и треба прихватити његову процену јачине бола.Да бисмо правилно проценили јачину бола у свакодневној клиничкој пракси данас се препоручује употреба вербалне скале са 4 дескриптора и нумеричке скале од 0-10.

Циљ: Приказати активности медицинске сестре у процени јачине, нези и лечењу хроничног канцерског бола.

Активности медицинске сестре су да:

Успостави први контакт са болесником и разговор о његовом болу, утврди места бола, квалитет бола, понашање бола у времену, процени јачину бола, едукује болесника да користи скале за процену јачине бола, додатно објасни болеснику и породици терапијску шему, као и важност узимања лекова према сатници и њихову правилну употребу, објасни појам пробоја бола и узимање лекова у ситуацији пробоја бола, упозна болесника са могућим нежељеним ефектима аналгетске терапије, саветује болесника како да спречи појаву нежељених дејстава, активно помаже и болеснику и лекару током лечења бола, превенција опиофобије, спроводи ординирану терапију по налогу лекара.

Закључак: Држећи се стандардних процедура,које су у развијеним земљама императив, а у оквиру професионалних компетенција, својим активностима и интервенцијама медицинска сестра може, уколико је обучена, активно партиципирати у контроли и отклањању хроничног канцерског бола као и нежељених дејстава његовог лечења.

Кључне речи: канцерски бол, нумеричка скала

Референце:

1. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti C. I. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv166–iv191

Сестринске интервенције у иницијалној процени и праћењу симптома помоћу ESAS – искуства са ИОРСа
Nursing interventions in initial assessment and symptom monitoring with ESAS – expirience on IORS

Лазин Наташа, Бакић Наташа, Чаламаћ Марина

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

Увод: ESAS – Edmonton Symptom Assessment System један је од првих тестова који нам омогућава брзу и ефикасну процену јачине симптома код пацијената на почетку лечења или са одмаклом малигном болешћу. Овим упитником можемо проценити 9 симптома: бол, мучнину, губитак апетита, недостатак ваздуха, слабост и малаксалост, поспаност и ошамућеност, напетост, лоше расположење односно губитак воље и опште стање. Пацијент ће своје симптоме оценити на скали од 0 до 10, где 0 представља одсуство одређеног симптома, док оцена 10 представља за пацијента најаче изражен симптом. На крају листе се налази празно поље у које уписујемо неки други симптом који оптерећује пацијента, а не налази се на тесту: затвор, несаница, проблеми са мокрењем, свраб..

Циљ рада је да се прикаже улога сестре у процени и праћењу симптома помоћу ESAS листе, као и да се прикаже број пацијената са изразито јаким симптомима који су се јавили први пут у амбуланту за супортивну онкологију и палијативно збрињавање

Метод рада: Обухвата проспективно праћење пацијената који су се први пут јавили у амбуланту за супортивну онкологију и палијативно збрињавање

Резултати: У амбуланту за бол се први пут јавило чак 59% пацијената са јаким болом, 35% са изразитим лошим општим стањем, 26% са јаком слабошћу и малаксалошћу и 21% пацијента са јаким губитком апетита

Закључак: Резултати добијени испитивањем говоре колико су пацијенти оболели од малигних болести оптерећени јаким симптомима и колико је важно препознати и проценити симптоме и на почетку лечења како би им се благовремено пружила помоћ и отклониле тегобе.

Кључне речи: процена, симптом, ESAS, скала

Усмене презентације: ИСКУСТВА У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА – ТЕХНИЧАРА У ОНКОЛОГИЈИ

Скрининг рака дојке у Црној Гори
Драгана Вуликић, Јелена Бауковић 303

Breast cancer screening in Montenegro
Dragana Vulikic, Jelena Baukovic 304

Стереотаксична вакуум асистирана биопсија дојке
Љиља Дедић, Данијела Ерић, Јасмина Бобан, Наташа Првуловић Буновић 305

Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy
Ljilja Dedic, Danijela Eric, Jasmina Boban, Natasa Prvulovic-Bunovic 305

Преференца здравствених радника о начину примјене Херцептина
Марија Фурунџић, Марина Мијовић 306

Квалитет живота пацијената обољелих од карцинома дојке
Марина Мијовић, Марија Фурунџић 307

Новине у супортивној онкологији
Олгица Станковић 308

News in suportive oncology
Олгица Станковић 309

Активности медицинске сестре у превенцији и раном откривању карцинома дојке код жена
Мира Миличевић 310

Дијагностичке процедуре у грудној хирургији - Абрамс биопсија плеуре
Маја Вучковић 311

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

33. СИМПОЗИЈУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА-ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ / 33rd SYMPOSIUM OF NURSES-MEDICAL TECHNICIANS OF SERBIAN ONCOLOGY INSTITUTIONS

Сестринске интервенције у дијагностици акутних леукемија
Љубица Радетић 312

Nursing interventions in diagnostics of acute leukemia
Ljubica Radetić 314

Специфичности здравствене неге код оболелих од малигних болести ОРЛ и МФХ регије
Тања Ердељановић 316

Савремени аспекти здравствене неге у третману нежељених ефеката хемиорадио терапије код пацијента са туморима главе и врата – приказ случаја / Role of nurse symptom management for patients with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy - case report
Слађана Алексић 318

Примена Cetuximaba код оболелог од карцинома главе и врата - приказ случаја из клиничке праксе
Јелена Милошевић 320

Сестринске интервенције код пацијента са медулобластомом у току краниоспиналне зрачне терапије - приказ случаја / Nurses procedures in patients with medulloblastoma during craniospinal radiation therapy – A case report
Снежана Секулић 321

Комуникација, изазови рада и могућности медицинских сестара-техничара у савременом лечењу и нези онколошких болесника
Ненад Бркић, Јелена Бркић 323

Улога медицинске сестре у комуникацији са пацијентима оболелим од малигних болести
Анђелина Степановић 325

Скрининг рака дојке у Црној Гори

Драгана Вуликић, Јелена Бауковић

Институт за јавно здравље Црне Горе, Центар за контролу и превенцију незаразних болести

Увод: Рак дојке је најчешћи малигни тумор и један од водећих узрока смртности код жена. Према Извјештају Регистра за рак Црне Горе за 2013. годину дојка се налази на другом мјесту по учесталости примарних малигних неоплазми. Скрининг рака дојке у Црној Гори има за циљ рано откривање промјена у дојкама, прије појаве симптома и знакова болести.

Методе: Према Извјештају Института за јавно здравље Црне Горе у периоду од 26.12.2017. до 01.10.2018. године спроведен је Програм раног откривања рака дојке у четири општине на територији Црне Горе (Цетиње, Даниловград, Колашин и Подгорица). Циљну групу чине жене доби 50-69 година. Циклус траје двије године а скрининг тест је мамографија на дигиталном мамографу. У групи је укупно 26.430 жена од чега је позвано 5.614. (21,24%). Одазване учеснице скрининга одговарају на питања из два упитника. У првом су наведени фактори ризика за настанак рака дојке, други је елиминациони.

Резултати: Снимљено је 2.721 мамографија, од тога је на додатну дијагностику упућено укупно 659 (24,39%) жена. Урађене су CORE и VAB биопсије код 100 жена. У том периоду код 26 жена учесница скрининга је откривен карцином дојке и то: код 15 жена откривен је инвазивни дуктални карцином, код 7 жена дуктални карцином in situ, код 3 жене лобуларни инвазивни карцином и код једне откривен је муцинозни инвазивни карцином.

Закључак: Препорука је да се свака жена редовно одазива на позив за скрининг и редовно ради самопреглед дојки, јер раним откривањем карцинома дојке лијечење је ефикасније.

Кључне ријечи: скрининг, рак, мамографија

Breast cancer screening in Montenegro

Dragana Vulikic, Jelena Baukovic

Institute of Public Health of Montenegro, Center for Prevention and Control of NCDs

Purpouse: Breast cancer is the most common malignant tumour and one of the leading causes of death in women. According to the Report of the Cancer Registry of Montenegro for 2013 breast is on the second place by incidence of primary malignant neoplasms. Breast cancer screening in Montenegro aims at an early detection of breast cancer, prior to the onset of symptoms and signs of the disease.

Methods: According to the report of the Institute of Public Health of Montenegro in the period from 26.12.2017 to 01.10.2018, the program for early detection of breast cancer was conducted in four municipalities in Montenegro (Cetinje, Danilovgrad, Kolasin and Podgorica). The target group was women aged 50-69 years. The cycle lasted two years, a screening test was mammography on digital mammography. The group involved a total of 26,430 women of whom 5,614 were invited (21.24%). Women who participated in screening responded to questions from the two questionnaires. One of questionnaires relates to risk factors for breast cancer, and the other one is eliminatory.

Results: 2,721 mammograms were recorded, of which the additional diagnostics was required for 659 women (24.39%). CORE and VAB biopsy were done in 100 women. During this period, breast cancer was detected in 26 women participating in a screening, as follows: in 15 women invasive ductal carcinoma was detected, ductal carcinoma in situ was found in 7 women, in 3 women invasive lobular carcinoma was found, while mucinous invasive carcinoma was detected in one woman.

Conclusion: It is recommended that every woman regularly respond to the invitation for screening and do breast self-examination, because early detection of breast cancer treatment is more effective.

Keywords: screening, cancer, mammograms

Стереотаксична вакуум асистирана биопсија дојке

Љиља Дедић[1], Данијела Ерић[2], Јасмина Бобан[3], Наташа Првуловић Буновић[3]

[1,2] струковни радиолошки техничари; [3] лекар специјалиста радиологије; [1,2,3] Институт за онкологију Војводине-Сремска Каменица, Центар за имиџинг дијагностику

Увод: Стереотаксична вакуум асистирана биопсија дојке (СВАБ) је мамографски вођена интервентна радиолошка процедура перкутаног узимања узорака ткива дојке.

Циљ: Сматра се методом избора код присуства микрокалцификација у дојкама у односу на друге биопсије. Из једног убода иглом добија се неколико узорака.

Методе: Интервенција се изводи на специјално конструисаном дијагностичком столу у лежећем положају, на стомаку, који је практичнији и комфорнији за пацијента. Интервенција се изводи у општој анестезији. Помоћу x, y и z координата компјутерски се прецизно одређује место биопсије. У овој процедури велику улогу има струковни радиолошки техничар који врши припрему пацијента и дијагностичког стола и за ову интервенцију.

Предности ове интервенције: најпрецизнија због компјутерског вођења игле, не оставља ожиљке, пацијент не иде у општу анестезију...

Закључак: СВАБ је комфорна, мање болна,бржа и ефикаснија метода узимања узорака ткива дојке за ПХ анализу од отворене хируршке биопсије дојке. У већини случајева се овом методом открије карцином дојке у почетној фази.

Кључне речи: СВАБ, мамографија, микрокалцификације, карцином дојке

Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy

Ljilja Dedic[1], Danijela Eric[2], Jasmina Boban[3], Natasa Prvulovic-Bunovic[3]

[1,2] radiologic technologists; [3] radiologist; [1,2,3] Oncology Institute of Vojvodina, Center for Diagnostic Imaging, Sremska Kamenica

Introduction: Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy (SVAB) is a mammogram-guided interventional radiological procedure for percutaneous breast tissue sampling.

Purpose: It is considered the method of choice in the presence of microcalcifications in the breast, compared to other biopsies.Several specimens are obtained from a single needle.

Methods: The intervention is performed on a specially constructed diagnostic table in a prone position, which is more practical and comfortable for the patient. The intervention is performed under general anesthesia. Using x, y and z coordinates, a computer precisely generates the location of the biopsy. The radiologic technologist prepares the patient and the diagnostic table for the intervention.

The advantages of this intervention are: it is the most accurate intervention, due to computerized needle guidance, it leaves no scars, the patient does not go under general anesthesia ....

Conclusion: SVAB is a more comfortable, less painful, faster and more effective breast tissue sampling method for PH analysis than open surgical breast biopsy. In most cases done by this method, breast cancer is detected in the initial phase.

Key words: SVAB, mammography, microcalcifications, breast cancer

Преференца здравствених радника о начину примјене Херцептина

Марија Фурунџић, Марина Мијовић

Клинички Центар Црне Горе, Клиника за онкологију и радиотерапију, Центар за медикалну онкологију

Увод: Трастузумаб (Херцептин) је иновативни, биолошки лијек, који се користи у лијечењу HER 2 позитивних карцинома дојке. На Клиници за онкологију и радиотерапију КЦЦГ се од јануара 2016 .године поред интравенске примјењује и субкутана формација лијека.

Метода: Истраживање је спроведено током јула 2019.године у Центру за медикалну онкологију. Обухваћено је 19 здравствених радника, од којих су 13 медицинских сестара/техничара и 6 доктора.

Резултати: Здравствени радници су оцијенили да је потребно 6-10 мин за примјену ск Херцептина. Око 80 % њих је примијетило неколико иритација и модрица, док инфекција није било. Лакоћу примјене ск Херцептина су

оцијенили са веома лако (50%) и лако (45%). Вријеме које је потребно од доласка до одласка пацијента са Клинике већина је проценила да је мања од 2 сата. Док је за примјену ив Херцептина 61% здравствених радника је одговорило да је потребно више од 2 или 3 сата. Најчешће су пацијенти имали канилу као метод ив примјене лијека, за коју су 71 % оцијенили да је потребно мање од 5 минута за пласирање . За разлику од ск Херцептина, здравствени радици примијетили су неколико инфекција на мјесту примјене ив лијека. Сви доктори и 81% медицинских сестара је одговорило да преферира ск примјену Херцептина а као главни разлог су навели уштеду на времену.

Закључак: Анализа је показала да здравствени радници дају предност s.c примјени лијека Херцептина. Оцијенили су да је скраћено вријеме апликације лијека а самим тим и боравка пацијента на Клиници. Такође су оцијенили да је комфоран и мање болан за пацијента и да изазива мање иритација, модрица и инфекција на мјесту примјене.

Кључне ријечи: Херцептин, преференце, здраствени радници

Квалитет живота пацијената обољелих од карцинома дојке

Марина Мијовић, Марија Фурунџић

Клинички Центар Црне Горе, Клиника за онкологију и радиотерапију, Центар за медикалну онкологију

Увод: Употреба ПРОМс исхода пријављених од стране пацијената је у све већем порасту последњих година. Неки од најчешће коришћених упитника су они везани за квалитет живота (QoL Quality of life).

Циљ: Процјена квалитета живота код пацијената са солидним туморима код којих је у току антиканцер терапија.

Методе: Анализирано је 80 упитника (EORTIC QOL-30 упитник верзија 3). Анализа је обухватила пацијенте са солидним малигним туморима код којих је у току системски антиканцер третман.Симптоми који су наводили пацијенти су подијељени у двије групе: физички и психоцосијални. Субјективна оцјена је квалификована као: нимало, мало, поприлични и у великој мјери.

Резултати: Просјек пацијенткиња био је 55 година. Најчешће оцијењени физички симптоми су: бол (57% нимало, 28% мало, 7% у великој мјери), мучнина (само 12% мало, 7% у великој мјери), повраћање (87 % нимало, 5% мало), затвор и пролив (око 80% није имало док је 15% имало мало), умор (31% нимало, 50% мало, 13% поприлично и 6 % у великој мјери). Што се тиче психо-социјалних симптома: концнетрација (75% нимало, 15% мало и 5% поприлично и у великој мјери), раздражљиво (47% нимало, 43% мало, 9 % поприлично), депресивно (59% нимало, 30% мало, 9% поприлично), утицај физичког стања и лијечења на породични живот (53% нимало, 34% мало, 3% поприлично), на друштвене активности (58% нимало, 25%, мало, 11% поприлично).

Закључак: Квалитет живота пацијенткиња са карциномом дојке је у великој мјери очуван. Коришћење ПРОМ упитника и њихова анализа у свакодневном раду могу унаприједити здравствену његу и исходе лијечења.

Кључне ријечи: квалитет живота, карцином дојке,EORTIC QOL-30

Новине у супортивној онкологији

Олгица Станковић

Клиника за онкологију, Клинички центар Ниш

Савремена онкологија, поред лечења основне болести, има за циљ подршку пацијенту и породици и очување квалитета живота у току болести и лечења. Квалитет живота може бити угрожен симптомима болести и нежељеним дејствима онколошког лечења као и психолошким, социјалним и финансијским проблемима пацијента.

Циљ: побољшање квалитета и дужине живота онколошког пацијента.

У области супортивне онкологије штампани су водичи за отклањање најважнијих нежељених дејстава онколошког лечења : мучнина, повраћање, опстипација, дијареја, лечење анемије, лечење токсичности имунотерапије, управљање фебрилном неутропенијом, лечење диспнеје, лечење оралне и гастроинтестиналне повреде слузокоже, лечење кардиотоксичности хемиотерапије, анорексија, кахесија, лечење венске тромбоемболије, управљање боловима.

Едукован тим за супортивну онкологију чине лекари, медицинске сестре, клинички фармацеути, психолог и социјални радник. Подизањем све-

сти о могућим тегобама и проблемима са којима се сусрећу пацијенти и породица током трајања и лечења малигне болести унапређују доступност лекова за лечење симптома и компликација малигне болести и лечења. Тимови развијају непосредну сарадњу са осталим тимовина супортивне онкологије у свету. Учешће у раду ових тимова имају и програмери развијањем апликације вештачке интелигенције са паметним телефоном. Апликација пружа пацијентима све потребне информације и знатно је смањен број хоспитализације пацијената супортивне онкологије.

Основни методи рада стручног тима супортивне онкологије су: идентификација проблема, процена, препорука, планирање подржавајуће неге (терапије), управљање негом, комуникација са пацијентом.

Подржавајућа нега знатно доприноси побољшању квалитета живота пацијента, и смањује трошкове здравствене установе.

Интензивније лечење карцинома могуће је захваљујући доступности и ефикасности подржавајуће неге пацијенту и породици.

News in suportive oncology

Олгица Станковић

Clinic for Oncology, Clinical Centre Nis

Goal of modern oncology, beside treatment is also support of patient and their family as keeping the quality of life during illness and treatment.

Quality of life can be threatened by symptoms of illness and side effects of oncological treatment as well as psychological, social and financial problems for the patient.

Goal: improving quality and life expectancy of oncological patient.

In the field of supportive oncology, there are guides for ease of side effects of oncological treatments: sickness, vomiting, constipation, diarrhea, correction of anemia, management of febrile neutropenia, treatment of dyspnea, toxicity of immunotherapy, oral and gastrointestinal injury of mucous membrane, cardiotoxicity of chemotherapy, anorexia, cachexia, venous thromboembolism and management of paint of a patient.

Team consists of physicians, nurses, clinical pharmacists, psychologist and social worker. By raising awareness about possible problems which may occur during treatment of malignant illness and affect patient, availability of medications for treatment of symptoms and complications is greatened.

Programmers that develop applications of artificial intelligence also take part in those teams. Applications offer patients all needed information and the number of hospitalized patients taking part in supportive oncology is significantly reduced.

Basic methods used are: identification of problem, assessment, recommendation, planning and management of supportive care and communication with patient.

Supportive care greatly benefits quality of life of living patient and help reduce expenses of medical institution.

Conclusion: Intensive treatment of cancer is possible due to availability and efficiency of supportive care to the patient and their families

Активности медицинске сестре у превенцији и раном откривању карцинома дојке код жена

Мира Миличевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Дојка, као синоним женствености и материнства често је седиште бројних патолошких процеса од којих је карцином најчешћи узрок смрти код жена. Свака 8. жена у Србији оболи од ове болести. Годишње се региструје преко 4.600 новооболелих пацијенткиња, а око 1600 умре. Најчешће је медицинска сестра прва особа којој се жене обрате за помоћ, па зато сестра има изузетно важну улогу као едукатор и промотер здравих животних стилова, даје савете и показује емпатију за њихове проблеме. Стопа морталитета од карцинома дојке у великој мери зависи од успешности спровођења превентивних програма. Смањење смртности жена од карцинома дојке у Србији је наш примарни циљ. Ако се открије на време, рак дојке је могуће излечити. Медицинска сестра је важан део мултифункционалног тима управо у раном откривању карцинома дојке. Својим вештинама и знањем може просвећивати и подстицати девојке и жене на самопрегледе, превентивне прегледе, дијагностику и скрининг. Благовремено откривен карцином дојке по правилу је без болова и без симптома. Даљим растом настају извесне промене на које треба обратити пажњу: израслине или задебљања, промене величине или облика дојки, асиметрија, исцедак из брадавице... Здравствено-васпитни рад који медицинска сестра спроводи у превенцији и раном откривању карцинома дојке,

састоји се од: подизања нивоа здравствене културе, развијање свести о личној одговорности и препознавање настанка симптома, едукација жена о самопрегледу дојке и подизање свести о значају редовних контрола. Онколошка заштита захтева брзо деловање, специфично знање и поштовање хијерархије нивоа онколошког лечења. У односу на све остале модалитете лечења, превенција најмање кошта. Сваки спашени живот, разговор о здрављу, свака ситуација у којој се пацијенту поклања пажња и даје снажна подршка, све то препознајемо кроз рад медицинских сестара које са њима проводе и по највише времена.

Кључне речи: карцином дојке, превенција, медицинска сестра

Дијагностичке процедуре у грудној хирургији - Абрамс биопсија плеуре

Маја Вучковић

Клиника за грудну хирургију КЦС

Биопсија је метод којим се узима узорак ткива за хистопатолошки преглед са сумљивих или карактеристичних места ткива неког органа. Ради се са циљем постављања дијагнозе или потврђивања клиничке дијагнозе. Биопсија се може радити на слепо(Абрамс биопсија), под контролом ренгена или ултразвука, приликом свих врста ендоскомских прегледа (форцепсом –мала клешта)

У онкологији се биопсија користи како би се из узорка узетог ткива утврдило да ли је ткивна промена бенигна или малигна,односно да се утврди врста тумора и степен промене. Добром анализом узетог узорка може се установити да ли се патолошки процес проширио и да ли постоји могућност да се даље шири. Хистопатолошка верификација омогућава коначно постављање дијагнозе,на основу које се одређује даља терапија. Пре саме интервенције активности медицинске сестре су: Психичка припрема болесника за интервенцију; Припрема потребног материјала за извођење интервенције; Припрема потребне медицинске документације и упута; Физичка припрема пацијента за интервенцију; Позиционирање.

Асистирање при интервенцији: Приликом интервенције Абрамс биопсије медицинска сестра-техничар у потпуности прати , асистира и извршава налоге хирурга. Охрабрује пацијента и даје му психичку подршку и подстрек да током интервенције остане миран да би хирург добио добар

узорак ткива за патохистолошку анализу у циљу постављања дефинитивне дијагнозе.

По завршеној интервенцији активности медицинске сестре: Врши збрињавање пацијента или га предаје колегама са одељења; Врше надзор у наредна 2 часа; Контролише виталне параметре; Уочава знаке крварења; Поспрема употребљени материјал; Организује слање добијеног узорка у службу патологије; Документује остварни рад у медицинску документацију.

Аспекти који обезбеђују квалитет сестринских активности: Процедуре неге и збрињавање пацијента (методологија); Класификација сестринских функција (организација); Пацијент увек у центру бриге(хуманост); Медицинске сестре техничари у тимском раду(значајна карика); Услуге и економски аспект медицинских услуга.

Спровођење професионалне и квалитетне здравствене неге циљ је савременог сестринства. Задаци здравствене неге произилазе из потреба пацијената за негом.

Литература:

1. Стевовић Д. Хирургија за студенте и лекаре,Савремена администрација, Београд, 2000
2. Тијанић М. Здравствена нега и савремено сестринство, Научна књига, Београд 2004.
3. Јолић М., Вицовац Љ., Ђорђевић Д., Нега болесника,народна књига, Београд 1995
4. Јаковић Р. и сарадници. Грудна хирургија, Београд 2000.
5. Калезић Н. Иницијални третман ургентних стања у медицини. Медицински факултет Универзитета у Београду, Друго измењено и допуњено издање, Београд 2016.

Сестринске интервенције у дијагностици акутних леукемија

Љубица Радетић

Клиника за хематологију, КЦС

Акутне леукемије су малигне клонске болести матичне ћелије хематопоезе. Карактеришу се присуством незрелих хематопоетских ћелија.У патогенетској основи постоји повећана пролиферација, смањена апоптоза и прекид у ћелијској диференцијацији, при чему је клиничка слика последица инфилтрације тим ћелијама(бластима) у костној сржи и бројним ткивима и органима.

АЛ се према класификацији СЗО деле у две велике групе :

1. Акутне мијелоидне леукемије,(АМЛ) и остале прекусоре мијелоидне неоплазме, и
2. прекусор лимфоидне неоплазме, тј. лимфобластне леукемије/лимфоми (АЛЛ/ХЛЛ) и посебну групу леукемија са вишелинијским карактеристикама (ретко се јављају).

У клиничкој слици су присутни симптоми и знаци анемије, неутропенија, тромбоцитопенија, болови у костима, хипертрофија десни, органомегалија, присуство хеморагијског синдрома.

Дијагноза акутних леукемија се постављана основу симптома, физичког налаза,лабораторијских анализа, а шпотврђује анализом аспирата костне сржи, изузетно ретко биопсијом.

Узимају се узорци за морфолошку, имунофенотипску и класичну цитогенетску анализу, као и узорци за молекуларне генетске анализе и банку узорака (биобанкинг).

АЛ се дефинишу као обољење уколико постоји инфилтрација сржи преко20% .

Имунофенотипске карактеристике бласта одређују се методама проточне цитометрије или имунохистохемијом. Када је кариотип нормалан раде се друге молекуларне технике(PCR, FISH).За потпуну процену стања пре започињања терапије ради се још рентген плућа, ЕХО абдомена и срца, лумбална пункција, ЦТ, НМР.

Након дијагнозе врсте леукемије и сагледавања прогностичких фактора лечење се започиње одмах и то интензивном хемиотерапијом.Приступ је индивидуалан. Циљ је брзо постизање комплетне ремисије. У постремисионој фази ради се и трансплантација матичних ћелија хематопоезе.

Обзиром на комплексност дијагностике акутних леукемија сестринске интервенције су многобројне и сложене.

Од узорковања биолошког материјала, припреме просторија,матријала и болесника, асистирања током дијагностичких интервенција, збрињавања и прослеђивања узорака, збрињавања болесника и материјала, пратње при различитим прегледима, она је често његова прва и психичка и физичка подршка. Улога сестре у здравствено васпитном раду у овим за пацијенте најтежим тренуцима суочавања са болешћу је од непроцњивог значаја.

Циљ рада: Указати на значај многобројних сестринских сестринских интрвенција у дијагностици акутних леукемија.

Методологија: 1) Дескриптивна; 2) обсервациона (анализа медицинске документације)

Популација: Пацијенти са Дг акутних леукемија Клинике за хематологију КЦС

Време: 2018 год.

Закључак: Дијагностика акутних леукемија захтева мултидисциплинарни приступ. Едукован, високо професионалан кадар мултидисциплинарног тима Клинике за хематологију чији је сестра незаменљив члан свакодневно се носи са великим обимом задатака у дијагностици ових обољења. Већи број чланова овог тима а посебно сестара би значајно допринео још квалитетнијем раду на свим задацима и пословима а тиме и у самој дијагностици.

Кључне речи: Акутне леукемије, дијагностичке процедуре, сестринске интервенције, здравствена нега

Референце:

1. Балинт, Б., Тркуљић, М., Тодоровић, М. „Основни принципи хемотерапије", Чигоја штампа, Београд, 2010
2. Ђорђевић, В. „Конвенционална и молекуларна цитогенетика у дијагностици акутне мијелоидне леукемије", Књига сажетака-II Конгрес хематолога Србије, VI балкански дан хематологије, Београд, 2011.
3. Крагуљац-Куртовић, Н., Имунофенотипизација проточном цитометријом у дијагностици и класификацији акутних леукемија – савремени методолошки принципи", Књига сажетака – II Конгрес хематолога Србије, VI балкански дан хематологије, Београд, 2011.
4. Марисављевић. Д., Михаљевић. Б, Елезовић.И, Поповић. С, Сувајџић, Н., Вујић. Д, Јањић. М, Маринковић. П, Мостарица. М, Богдановић. Г „Клиничка хематологија", Београд 2012.
5. Манојловић, С. ,Матић. Ђ. „Здравствена нега у интерној медицини",-интервенције медицинске сестре, завод за уџбенике, Београд, 2010.
6. Манојловић, С. „Хитна стања у интерној медицини"-за медицинске сестре, Завод за уџбенике, Београд,2011.
7. Margerite S. Ambrose.. et al; преводиоци Бабић G...et al). „Сестринке процедуре", Датастатус, Београд, 2010.

Nursing interventions in diagnostics of acute leukemia

Ljubica Radetić

Clinic for haematology, Clinical centre of Serbia

Acute leukemias are malignant colonal diseases of stem cells hematopoiesis. They are characterized by the presence of immature hematopoietic cells. On

a pathogenetic basis, there is increased proliferation, decreased apoptosis and interruption in cell differentiation, with the clinical picture being the result of infiltration by these cells (blasts) in the bone marrow and numerous tissues and organs.

A.L. is according to the classification of the WHO divided into two large gropus:

1. **acute myeloid leukemias, (AML)** and other myeloid neoplasm precursors, and

2. precursor of the lymphoid neoplasm, ie. **lymphoblastic leukemias / lymphomas (ALL/HLL)** and a **special leukemia group** with mulit-line characteristics (they rarely ocurr).

Symptoms and signs of anemia, neutropenia, thrombocytopenia, bone pain, gum hypertrophy, organomegaly, presence of hemorrhagic syndrome are present in **the clinical picture**. Diagnosis of acute leukemias is based on symptoms, physical findings, laboratory tests, and is confirmed by bone marrow aspiration, extremely rare by biopsy.

Samples for morphological, immunophenotypic and classical cytogenetic analysis are taken, as well as samples for molecular genetic analyzes and sample bank. (biobanking)

AL are defined as a disease if there is a core infiltration of more than 20%. The immunophenotypic characteristics of the blast are determined by flow cytometry or immunohistochemistry. When the karyotype is normal, other molecular techniques are done (PCR, FISH). For a complete assessment of the condition before the start of therapy, an additional X-ray is performed, EHO of the abdomen and heart, lumbar puncture, CT, NMR.

After the diagnosis of the type of leukemia and consideration of prognostic factors, treatment is started immediately with intensive chemotherapy. The approach is indivudal. The goal is to quickly achieve complete remission. In the postremission phase, hematopoiesis stem cell transplantation is also performed. Due to the complexity of diagnosis of acute leukemias, nursing interventions are numerous and complex. From the sampling of biological material, to the preparation of rooms, materials and patients, to assisting during diagnostic interventions, to the disposal and forwarding of specimens, to the disposal of patients and materials, to accompaniment at various examinations, it is often his first and psychological and physical support. The role of the nurse in health care work in these difficult times for patients is invaluable.

The goal of the work: Point out the importance of multiple nursing nursing interventions in the diagnosis of acute leukemias.

Methodology: 1) Descriptive; 2) Observational (analysis od medical records)

Population: Patients with diagnosiss of acute leukemia Clinic of chematology KCS

Time: 2018 year

Conclusion: Diagnosis of acute leukemias requires a multidisciplinary approach. An educated, highly professional staff of the multidisciplinary team of the Hematology Clinic, whose sister is an indispensable member, daily deals with a large amount of tasks in the diagnosis of these diseases. More members of this team, and especially the nurses, would significantly contribute to even better work on all tasks and jobs, and thus in the diagnosis itself.

Key words: Acute leukemia, diagnostic procedures, nursing interventions, health care

Reference:

1) Balint, B., Trkuljić, M., Todorović, M., „Osnovni principi hemoterapije", Čigoja štampa, Beograd, 2010
2) Đorđević, V. „Konvencionalna i molekularna citogenetika u dijagnostici akutne mijeloidne leukemije", Knjiga sažetaka-II Kongres hematologa Srbije, VI balkanski dan hematologije, Beograd, 2011.
3) Kraguljac-Kurtović, N. „Imunofenotipizacija protočnom citometrijom u dijagnostici i klasifikaciji akutnih leukemija – savremeni metodološki principi", Knjiga sažetaka – II Kongres hematologa Srbije, VI balkanski dan hematologije, Beograd, 2011.
4) Marisavljević. D., Mihaljević. B, Elezović. I, Popović. S, Suvajdžić, N., Vujič. D, Janjić. M, Marinković. P, Mostarica. M, Bogdanović. G „Klinička hematologija", Beograd 2012.
5) Manojlović, S., Matić. Đ. „Zdravstvena nega u internoj medicini", - intervencije medicinske sestre, zavod za udžbenike, Beograd, 2010.
6) Manojlović, S. „ Hitna stanja u internoj medicini"-za medicinske sestre, Zavod za udžbenike, Beograd,2011.
7) Margerite S. Ambrose. .et al;prevodioci Babić G... et al). „Sestrinske procedure", Datastatus , Beograd, 2010.

Специфичности здравствене неге код оболелих од малигних болести ОРЛ и МФХ регије

Тања Ердељановић

Клиника за ОРЛ и МФХ Клинички центар Србије

Током дугогодишњег рада на Клиници стекла сам знања везана за примену здравствене неге код ларингектомисаних пацијената.Оно што ми

никако није ишло на руку је табу који влада да су то пацијенти које не треба дирати тј.превијати (мислим на примарну здравствену заштиту) већ упућивати одмах у установу терцијерне здравствене заштите. Комплексност таквих пацијената се огледа у врсти операције која је учињена и сами принципи и стандарди здравствене неге зависе искључиво од тога. Медицинска наука је напредовала у толикој мери да се животни век пацијената оболелих од карцинома ларинкса знатно продужио. Поред добре оперативне технике коју обављају лекари оториноларинголози велики допринос је и медицинских сестара који негују овакве пацијенте. Њихова улога се огледа у:

- преоперативној припреми пацијента и породице,
- хируршка припрема пацијента
- примена стандарда неге у постоперативном периоду
- примена стандарда неге у рехабилитацији пацијента и породице.

Стандарди сестринске неге у постоперативном току зависе понекад искључиво од степена опремљености интензивне неге и обухвата: стално присуство мед. сестре; стална контрола и мониторинг виталних параметара, екг, биланса течности; стална подршка очувању и заштити дисајних путева; третман шока; лечење инфекције; лечење метаболичких ,температурних и других поремећаја који могу угрозити пацијента.

Уско специјализовани задаци сестара у оториноларингологији:

- припрема материјала, средстава и пацијената за преглед (специфично посебно за ухо, нос и грло)
- здравствено васпитни рад са пацијентом и члановима породице
- превијање пацијента после хируршких захвата на уху, носу, грлу
- тријажа, асистирање при хитним стањима у оториноларингологији (епистакса, страна тела доњих дисајних путева, једњака, флегмоне врата и мандибуларне регије,збрињавање крвављења...)

Медицинске сестре техничари имају веома одговоран задатак на одељењима за оториноларингологију јер морају поседовати не само елементарна, базична знања везана за област уха, носа и грла већ и уско специфичне активности које ови пацијенти имају. Палета њихове едукације се мора и проширити на здравствено-васпитни рад и са пацијентима и породицом јер већина пацијената има одређени режим неговања који мора спроводити у кућним условима. Врло често пацијенти су препуштени сами себи и због стигматизације од околине па чак и од сопствене породице бивају препуштени сами себи.У овим случајевима медицинска сестра има велику улогу у припреми пацијента за отпуст кући и у едукацији пацијента за самопревијање.

Неспорно је колико је то велика улога коју медицинске сестре на Клиници обављају, и врло често због неедукованости кадра у примарној заштити ти исти пацијенти до краја свог живота долазе у нашу установу .

Савремени аспекти здравствене неге у третману нежељених ефеката хемиорадио терапије код пацијента са туморима главе и врата – приказ случаја
Role of nurse symptom management for patients with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy - case report

Слађана Алексић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Тумори регије главе и врата заступљени су са 5-7 % у односу на друге малигне туморе и могу се јавити у синусима, усној дупљи, језику, крајницима, ждрелу и гркљану.

У Србији су најчешћи тумори гркљана, који су повезани са прекомерним узимањем алкохола и дувана. У свету су у порасту тумори усне дупље, који се могу јавити код млађих особа и често су у вези са инфекцијом хуманим папилома вирусом.

Радиотерапија има значајну улогу у лечењу карцинома ларинкса, и може се спроводити самостално, или у оквиру мултимодалног приступа, комбиновано са хирургијом, хемиотерапијом, или молекуларном терапијом. Уколико постоји повећани ризик за релапс болести, препоручује се примена конкомитантне хемиорадио терапије. Препоручена доза Цисплатине у конкомитантном приступу још није јасно дефинисана. У клиничким студијама препоручује се доза од 100 мг по квадратном метру телесне површине. У тронедељним терминима, али због високог ризика за појаву озбиљније акутне токсичности која компромитује спроводљивост планираног третмана у клиничкој пракси најчешће се примењује недељни режим Цисплатине у дози 30-40мг по квадатном метру телесне површине. Код више од 2/3 пацијената код којих се спроводи конкомитантна хемиорадиотерапија присутан је ризик за појаву акутне токсичности: мукозитис, дисфагија и дерматитис, хематолошке токсичности вишег градуса који може водити ка фебрилној неутропенији и ризику за развој сепсе. Ако дође до сепсе врло је важно што раније започети лечење према уста-

новљеним смерницама, али увек узимајући у обзир и индивидуалне карактеристике сваког пацијента као и микробиолошку ситуацију, чиме се може знатно смањити морталитет и морбидитет ових пацијената.

Медицинска сестра као важан члан мултидисциплинарног тима – својим активностима, интервенцијама у третману нежељених ефеката хемиорадио терапије, доприноси побољшању општег стања и квалитета живота пацијената.

Циљ: Кроз приказ случаја сагледати дијагнозе здравствене неге и колаборативне проблеме и специфичноти сестринских активности у третману нежељених ефеката хемиорадио третмана.

Методологија: У раду је коришћена медицинска документација: листа сестринске анамнезе, листа здравствене неге, Протокол здравствене неге и историја болести.

Идентификацијом и анализирањем манифестованих проблема код пацијента, постављене су следеће дијагнозе здравствене неге и колаборативни проблеми: septicemia, dyspnea, hyperthermia, oligurija, anurija, azotemia, infekcija disajnih puteva,edem, ras; могућност настанка инфекције дисајних путева у вези са пласираном трахеалном канилом и могућност настанка инфекције мокраћних путева у вези са пласираним уринарним катетером.

Сестринске активности: процена стања, мониторинг виталних параметера, праћење биланса течности, узимање контролне хемокултуре, узимање контролних брисева, узимање крви за биохемијске анализе, примена ординиране терапије,праћење промена на кожи и начин ширења оспе, консултација инфектолога, дерматолога, праћење обима едема на доњим екстремитетима, елевација доњих екстремитета , омогућити комфор пацијенту, консултација нефролога, транспорт и пратња пацијента на хемодијализу због симптома акутне бубрежне инсуфицијенције.

Закључак: Кроз приказ случаја дефинисане су дијагнозе здравствене неге, колаборативни проблеми и приказане су специфичности сестринских активности у третману нежељених ефеката хемиорадио терапије, чиме је омогућена њихова санација и спровођење лечења.

Кључне речи: тумори главе и врата, хемиорадио терапија, здравствена нега

Примена Cetuximaba код оболелог од карцинома главе и врата - приказ случаја из клиничке праксе

Јелена Милошевић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Карциноми главе и врата су малигни тумори различите хистогенезе и клиничког тока локализоване у горњем аеродигестивном тракту. Почетком прошле деценије први пут се у лечењу малигних тумора главе и врата, стандардни цитотоксични агенси комбинују са моноклонским антителом, инхибитор рецептора са епидерман фактор раста (EGFR) као вид биолошке терапије кроз терапијски протокол. Будући да око 90 % туморских ћелија карцинома главе и врата поседује рецептор за фактор раста, најлогичнији терапијски приступ је блокада овог сигналног пута моноклонским антителом *Cetuximab*, уз комбинацију са другим агенсима и модалитетима лечења.

Циљ: Сагледати појаву најчешћих нежељених ефеката код примене Cetuximaba и указати на специфичност сестринских активности у превенцији потенцијалних као и санацији актуелних здравствених проблема

Дискусија: Ј.Д.1957.год. специфично онколошко лечење планоцелуларног карцинома назофаринкса започето је у ИОРС-у, применом III циклуса неадјувантне ХТ, у периоду од октобра до децембра 2012.год. са ефектом ПР, затим спроведена радикална РТ уз ХТ потенцијацију-(TD 70 GY уз V ХТ потенцијација Cisplatinom). Од 2013.год.ефекат лечења је комплетна регресија и од тада је на редовним контролама. У новембру 2018.год. због појаве иноперабилног рецидива у зрачном пољу без улцерација, пацијент приказан ОРЛ конзилијуму који доноси одлуку о примени био ХТ- Cetuximab-5FU-CBDCA. Пацијент је лечен на ИОРС – у, на Одељењу за хемиотерапију малигних тумора главе и врата КМО од децембра 2018. године до марта 2019. године. Први циклус био ХТ протекао је без непосредних хематолошких и нехематолошких токсичности. Међутим, у другом циклусу а после II апликације Cetuximaba долази до развоја кожне токсичности GR 4 у виду појаве папулопустуларне оспе на кожи поглавине која спонтано крвари. Спроведене су мере интензивне супортивне терапије локално и системски након чега је дошло до санирања насталих кожних промена. Због предходно испољене токсичности, у трећем циклусу је спроведен само хемиотерапијски третман без примене биолошке терапије - Cetuxi-

maba. У следећој хоспитализацији, с обзиром на даљу еволуцију болести и очувано здравствено стање пацијент је приказан ОРЛ конзилијуму где је донета одлука о примени палијативне ХТ са МТХ преко надлежног онклошког центра Крушевац.

Закључак: Активности медицинске сестре-техничара у свакодневном раду са оболелима од малигних болести, поред здравствене неге, огледају се и кроз едукацију оболелих и чланова породице о препознавању потенцијалних нежељених ефеката специфичне онколошке терапије као и санацији истих уз обавезно поштовање професионално усвојених стандарда. Све онколошке терапијске процедуре поред несумљиве користи, нажалост испољавају и нека нежељена дејства која се успешно могу превенирати и лечити применом супортивне терапије.

Кључне речи: карцином главе и врата, биолошка терапија, кожна токсичност, сестринске интервенције

Сестринске интервенције код пацијента са медулобластомом у току краниоспиналне зрачне терапије - приказ случаја
Nurses procedures in patients with medulloblastoma during craniospinal radiation therapy – A case report

Снежана Секулић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Увод: Медулобластом је примитивни неуроектодермални тумор предела задње лобањске јаме. Медулобластом је један од најчешћих малигних тумора мозга код деце. Могу се јавити и код одраслих млађе доби, инциденца је 1 % од свих тумора мозга. Тумор има тенденцију метастазирања путем цереброспиналне течности и у време постављања дијагнозе код 10 до30% пацијената постоји субрахноидална десиминација. Клиничка слика је различита и зависи од израста и локализације тумора. Тумори узрокују неуролошке сметње директно-инфилтрацијом или притиском на нормалне моздане структуре, или индиректни опстукцијом дренаже цереброспиналног ликвора. Повишен интракранијални притисак изазива класичан тријас симптома: главобољу, мучнину, повраћање. Врло често прусут-

ни су и умор, раздражљивост, губитак апетита, промене у понашању. Присутни су и типични церебрални знаци: атаксија, дисметрија, поремећена координација покрета, нистагмус. Лечење је мултимодално и укључује хирургију, примену краниоспиналне радиотерапије и адј.хемиотерапије. Медулобластоми су веома радиосензитивни тумори, зрачну терапију треба започети 4-6 недеља након операције, а зрачни третман не би требало да траје дуже од 50 дана. НајчешћИ нежељени ефекти краниоспиналне зрачне терапије: вомитус, измењена перфузија тикива церебрална, неуролошке промене, дисфагија, неутропенија, леукопенија, тромбоцитопенија, алопеција. Проценат петогодишњег преживљавања без прогресије болести износи 81%, а 54% за групу стандардног ризика. Овај напредак у резултатима лечења постигнут је иновацијама у неурорадиолошком имиџингу, унапређењу неурохирушких техника, увођењем модерних техника зрачења и оптималном применом хемиотерапије.

Циљ рада: Кроз приказ случаја приказати значај специфичних сестринских интервенција у третману нежељених ефеката код пацијената у току краниоспиналне зрачне терапије.

Методологија: листа сестринске анамнезе, листа здравствене неге, протокол здравствене неге, историја болести.

Специфичне сестринске интервенције: едукација о предстојећем зрачном третману и могућим нежељеним ефектима, праћење церебралних и неуролошких промена код пацијента, мониторинг виталних параметара, контрола крвне слике, процена стања пацијента због неутропеније и тромбоцитопеније, процена интезитета бола при гутању, процена нутритивног статуса и значај хигијенко дијететског режима исхране, примена ординиране терапије, емоционална подршка пацијенту због алопеције.

Закључак: Овим приказом случаја приказано је како континуираним праћењем пацијента у току краниоспиналне зрачне терапије и применом специфичних сестринских интервенција у третману нежељених ефеката, омогућено спровођење лечења у предвиђеном року.

Кључне речи: медулобластом, радиотерапија, здравствена нега

Комуникација, изазови рада и могућности медицинских сестара-техничара у савременом лечењу и нези онколошких болесника

Ненад Бркић, Јелена Бркић

Клиника за Хематологију, Клинички Центар Србије

Увод: Повећан број болесника оболелих од малигних болести и све већи раст у будућности захтева интердисциплинарни приступ у лечењу малигних болести.

Медицинска сестра техничар је део мултидисциплинарног тима у лечењу и нези оболелог од малигне болести. Све већи број сложених дијагностичких процедура и широк спектар лекова који су у клиничкој употреби у онкологији су велики изазов у раду медицинских сестара-техничара у савременом здравственом систему.

Цитостатици су лекови за лечење малигних болести, за болеснике су лек, а за медицинске сестре- техничаре, они су хемиски опасне материје, које представљају ризик по здравље особља које припрема и примењује цитостатике, те је посебна процедура у раду са њима. Растварање и давање цитостатика је свакодневно присутно у раду медицинских сестара-техничара.

Циљеви: 1. Указати на значај медицинске сестре - техничара при раду са цитостатицима.

2. Приказати значај правилног рада у циљу превенције контаминације особља и околине цитостатицима, а самим тим и превенцију настанка обољења.
3. Указати на значај медицинске сестре-техничара, као неизоставног члана мултидисциплинарног тима у савременом лечењу онколошких болесника.
4. Подстицање добре праксе у вези превенције и бележења нежељених догађаја.
5. Подићи свест медицинских радника о опасностима и ризицима свакодневних процедура, кроз теоретску и практичну едукацију младих као и обнову знања и техника искуснијих медицинских сестара и техничара са нагласком на тачке ризика, врсте ризика као и њихову превенцију.
6. Научити медицинске сестре – техничаре адекватној комуникацији у свом раду.

7. Научити медицинске сестре – техничаре како да раде на превенцији стреса.

Метода рада: Дескриптивна метода; Анализа медицинске документације

Резултати рада: Приказати статистички најчешће изазове у раду медицинских сестара-техничара у савременом лечењу и нези онколошких болесника : руковање цитостатицима, заштита од зрачења, апликација широког спектра лекова, оштећење кичменог стуба и локомоторног апарата, превенција стреса и сагоревања-изгарања мед.сестара, адекватна комуникација-превенција сукоба и незадовољства запослених.

Закључак: Медицинске сестре и техничари имају значајно место у лечењу онколошких болесника и у свом раду имају огромне изазове које морају да савладају да болесници то неби осетили. У потпуности се не може уклонити ризик при припреми и примени лекова, али правилним радом по процедурама и у контролисаним условима, тај ризик се своди на најмању меру.

Литература:

1. Бошковић С.Здравствена нега у онкологији, Висока здравствена школа струковних студија у Београду, 2012.
2. Јовановић Д. Основи онкологије и палијативна нега онколошких болесника Медицински факултет Нови Сад, 2008.

National Institut for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Alert. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs 36 in health care settings. Publication Number 2004.

3. Jorgenson J., Spivey S., Canann D.,Smith B.; Contamination Comparison of Transfer Devices Intended for Handling Hazardous Drugs; Hospital Pharmacy; Wolters Kluwer Health, Inc; 2008.
4. Krešić V.; Centralna jedinica za pripremu citostatske intravenozne terapije- stručni rad; Sestrinski glasnik; Zagreb; 2009.
5. Parsons M, Baird P, Healy S, Kerr S, Alexander C, Bath S, editors. Guidelines for the safe use of cytotoxic chemotherapy in the clinical environment. Great Britain (Scottish Branch): Royal Pharmaceutical Society; 2000.
6. Ranković-Vasiljević R., : Metodika i organizacija zdravstvene nege, VETŠ, Beograd, 2004.
7. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary QuapoS 4 Published by German Society of Oncology Pharmacy (DGOP e.V.) for the European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) as the result of the Conference for Standardisation in Oncology Pharmacy, September 2008 in Luxembourg and the continuing Workshop at the 6 th EU NZW-Conference in Hamburg, January 2009.

Улога медицинске сестре у комуникацији са пацијентима оболелим од малигних болести

Анђелина Степановић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Комуникација се темељи на односу између најмање две јединке. Успешна комуникација са онколошким пацијентима темељи се на искрености, љубазности и топлој речи медицинских сестара. Добром комуникацијом се стиче поверење породице и пацијената, подстиче њихова мотивација за даљим лечењем. Нажалост због природе посла и недовољног времена да се кроз рад посветимо пацијенту у потпуности најчешће критике се односе на недовољну комуникацију, нејасне и непотпуне информације које добијају због чега их лако и брзо заборављају. Ефикасна комуникација зависи од стицања вештине доброг слушања као и вештине говора. Мора се водити рачуна да се обезбеди не само да пацијети чују већ и да разумеју информације које им се пружају. Правилна комуникација сестре и пацијента базира се на поверењу. Однос поверења у комуникацији се гради искреношћу, поштовањем и разумевањем. Поред пацијента медицинске сестра је дужна да обрати пажњу и на породицу оболеле особе, припремити их да лечење може дуго трајати а при томе не давати прогнозе о преживљавању. Упутити их на саветовалиште које могу посетити са пацијентом, које ће им помоћи како што лакше прихватити стање у коме се налазе. Свака болест ствара нову животну слику на коју се пацијент мора навићи , зато је разговор са пацијентом веома битан у психолошком и социјалном смислу. Циљ комуникације је едукација пацијената о својој болести, суочавање са новонасталом ситуацијом и отклањање страхова које имају у вези самог тока болести.

ПОСТЕР ПРЕЗЕНТАЦИЈА

Улога медицинске сестре у скринингу рака грлића материце
Татјана Булатовић 329

Десензибилизација код хиперсензитивне реакције на цитостатике - искуства и улога медицинске сестре / Desensitization for Hypersensitivity reactions to chemotherapy - Our experience with nurses point of veiw
Ибоја Ђурић, Јованка Ђорђевић, Тања Вулетић, Слађана Миљић, Бојана Гутић, Аљоша Мандић 330

Њега болесника у соби за изолацију / Patient care in isolated room
Давид Калабић, Дарко Макарић 332

Активности медицинске сестре-техничара код хитних стања у хематологији (агранулоцитоза)
Тања Шљивић-Бојић 333

Рад Симпозијума помогла је Комора медицинских сестара и здравствених техничара Србије – огранак Београд

Улога медицинске сестре у скринингу рака грлића материце

Татјана Булатовић

ЗУ ДЗ „Др Ника Лабовић“ Беране

Скрининг је метод секундарне превенције и представља масовно позивање циљне популације без симптома на тестирање и тумачење тестова, са циљем да се открију особе под великим ризиком за настанак малигне болести, праћено контролом квалитета и извјештавањем. Познато је да добро организован скрининг може да спријечи до 80% случајева рака грлића материце. У том циљу од фебруара 2018. године у Црној Гори спроводи се национални програм раног откривања рака грлића материце. Рак грлића материце је злоћудни туморски процес ћелија грлића материце и, ако се на вријеме детектује, сматра се изљечивом болешћу, јер има дуг преинвазивни период. Медицинска сестра је дио тима за спровођење скрининга и њена улога у скринингу је врло активна, потребно је да је високо-образована, добро едукована и вјешта у комуникацији, јер има улогу да информише циљану популацију о програму и значају скрининга, као и о самој болести. Сестра сама креира здравствено-васпитна средства у оквиру здравстврно-васпитног рада, осмишљава брошуре, постере са поучним садржајем и порукама, како би одговорност за његу здравља ставила у домен здравствене културе сваке жене. Осим тога улога сестре јесте и заказивање термина прегледа, вођење документације, узимање анамнезе уз попуњавање упитника и извјештавање о резултатима теста, али и о процедурама поступака у случајевима када је резултат позитиван. Током комуникације информације треба да буду уравнотежене и разумљиве, укључујући и информације о ризицима, лажно негативним резултатима и неизвјесностима, које знају да буду саставни дио скрининга. Велика разноликост и хетероге-

ност популације доводи до разноликости потенцијалних учесника скрининга. Различити појединци имају различите могућности да разумију и прихвате учешће у скринингу, што се односи на образовни и социо-економски ниво. Велики утицај на одазив имају личне, етичке, моралне вриједности, вјеровање али и предрасуде.

Кључне ријечи: скрининг карцинома грлића материце, улога медицинске сестре

Десензибилизација код хиперсензитивне реакције на цитостатике - искуства и улога медицинске сестре
Desensitization for Hypersensitivity reactions to chemotherapy - Our experience with nurses point of veiw

Ибоја Ђурић, Јованка Ђорђевић, Тања Вулетић, Слађана Миљић, Бојана Гутић, Аљоша Мандић

Институт за онкологију Војводине (ИОВ), Одељење Гинекологије, Клинике за оперативну онкологију

Увод: Примена цитостатске терапије у савременој онкологији представља основ мултидисцлиплинарног приступа пацијенту. Истовремено администрација таквих лекова може да доведе и до озбиљних хиперсензитивних реакција (ХСР). У таквим случајевима лек се може искључити из примене, али проблем настаје када не постоји алтернатива. Примена протокола десензибилизације представља покушај да се под строгим условима спроведе администарција потенцијално претећег лека што би у неконтролисаним условима моогло довестие до анафилактичке реакције и потенцијално смртног исхода. Више од 27% пацијената које су примиле више од 7 циклуса Карбоплатине развије реакцију. Код администрације Паклитаксела око 16-40% пацијената током прве администрације развије ХСР. Примена премедикације тај проценат ХСР смањује на 10%.

Циљ и методе: Приказ искуства Одељења гинекологије, Клинике за оперативну онкологију, ИОВ код пацијенткиња са хиперсензитивном реакцијом на Карбоплатину или Паклитаксел у примени протокола десензибилизације. Све пацијенткиње које нису имале анафилактичку реакцију или хиперсензитивну реакцију градус 4, на следећу серију се хоспитализују уз

комплетан преглед, и искључивање акутних кардиоваскуларних и пулмолошких тегоба као и инфламаторних процеса. Користи се Протоколи десензибилизације Клинике Ессен, Немачка, уз стални мониторинг сестре, и припремљен сет за анафилактичку реакцију. Пацијенткиње се пре започетог процеса десензибилизације од старне ординаријуса информишу о протоколу, сврси као и потенцијалним ризицима.

Приказ: Серија од четири пацијенткиње са ХСР. Две пацијенткиње су развиле реакцију приликом апликације *Taxol-a*, док су друге две пацијенткиње имала реакцију на *Carboplatinu*. Реакција је била у виду црвенила коже, горње половине руку и лица, што је праћено сврабом. Код једне пацијенткиње која је имала реакцију на *Carboplatinu*, описани симптоми праћени су и осећајем слабости, као и благим, субјективним осећајем гушења.

Све пацијенткиње су пола сата пре примене проткола десензибилизације добиле премедикацију, а осам сати након примене лека поновљена је терапија кортикостероидима.

Код пацијентиња које су имале ХСР на *Taxol* спроведен је проткол у дванаест корака, који се састоји се из три компоненте: А, Б и Ц, свака са четири етапе, различите само по брзини протока раствора. За компоненту А се у 250 мл физиолчошког раствора додаје 1% планиране количине лека, за компоненту Б 10%, а компонента Ц представља преосталу количину лека. Уколико пацијенткиња добро поднесе један део протокола, без развоја ХСР, прелази се на следећи.

Код пацијенткиња које су имале реакцију преосетљивости на *Carboplatinu* протокол почиње применом разблаженја 1:1000, што уз надзор сестре тече пола сата. Уколико не долази до развоја реакције, апликују се и мања разблажења (1:100, потом 1:10), те уколико и даље нема симптома, ординира се полако и преостали део инфузије.

Све пацијенткиње примиле су планирану терапију у целости, без развоја ХСР у даљем току.

Закључак: Реакција преосетљивости код ових пацијенткиња може значајно да смањи и тако већ ограничене терапијске могућности. Добар одговор на примењене протоколе десензибилизације неретко директно утиче на ток болести, стога их треба размотрити увек када се појави пацијент са реакцијом преосетљивости на примењене цитостатике.

Кључне речи: Карцином јајника, десензибилизација, Таксол, Карбоплатина

Key words: Ovarian cancer, desensitization, Taxol, Carboplatina

Референце:

1. J. Boulanger, J.N. Boursiquot, G. Cournoyer, J. Lemieux, M.S. Masse, K. Almanric et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. Curr Oncol, Vol. 21, 2014.pp. e630-641.
2. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. J Clin Oncol 2001;19:3126-9.
3. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. J Clin Oncol 1999;17:1141-5.
4. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxelassociated hypersensitivity reactions: experience of the gynecological oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J Clin Oncol 2000;18:102-5.

Њега болесника у соби за изолацију
Patient care in isolated room

Давид Калабић, Дарко Макарић

Клиника за Онкологију, УКЦ Бања Лука / Department of Oncology, University Clinical Center, Banja Luka

Неке нежељене реакције хемотерапије захтјевају понекад изолацију пацијента. Пацијент се најчешће изолује због фебрилне неутропеније. Таква стања захтијевају посебна правила у спровођењу здравствене његе, којих се треба придржавати док се стање пацијента не стабилизује.

У циљу спрјечавања компликација које настају таквим стањем, неопходно је развити свијест самог пацијента, посјете и медицинског особља о правилном спровођењу његе. Потребно је предузети све мјере адекватне заштите,пружања његе и терапије како би дошло до што бржег опоравка пацијента.

У соби која је одвојена барем једним ходиником од осталих соба изолује се само један пацијент. На нашој клиници имамо двије једнокреветне собе које користимо као собе за изолацију. Оне су одвојене од других соба и посједују засебне санитарне чворове. Такве собе су претходно припремљене (механичко прање, УВ лампа) и посједују адекватну климатизацију и вентилацију. Осим тога соба треба да има што мање намјештаја, да има централни довод кисеоника, апарат за мјерење притиска и топломјер, уз што мање личних ствари пацијента. Да би смо постигли позитиван резултат лијечења потребно је ускладити програм исхране (термички обрађена храна,флаширана вода) , обезбједити одговарајућу његу и терапију. Као и хигијену простора са забраном посјета и селективним бројем

улазака медицинског особља. Да би се спровела одговарајућа заштита медицинска сестра треба да носи маску, рукавице, кађаче и заштитни мантил које користи искључиво за тог пацијента и мијења при сваком следећем уласку.

Уз пружање психичке подршке и одржавањем правилне комуникације са родбином те придржавањем свих мјера и метода којим третирамо пацијента у изолацији допринјећемо бржем опоравку пацијента и тиме остварити наш примарни задатак.

Активности медицинске 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 0,5 хл09//) 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 - 10x109/л.

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

АНАЛИ КАНЦЕРОЛОШКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД
ANNALS OF ONCOLOGY SECTION
Зборник апстраката / Abstract Book

ИЗДАВАЧ
Канцеролошка секција
Српског лекарског друштва

PUBLISHER
Serbian Medical Society
Oncology Section

ЗА ИЗДАВАЧА
Радан Џодић

ON BEHALF OF THE PUBLISHER
Radan Dzodic

УРЕДНИК
Нада Сантрач

EDITOR
Nada Santrac

ГРАФИЧКО ОБЛИКОВАЊЕ
Предраг М. Поповић

DESIGN AND LAYOUT
Predrag M. Popovic

ШТАМПА
Caligraph
Београд

PRINTED BY
Caligraph
Belgrade

ТИРАЖ
500 примерака

CIRCULATION
500 copies

ISBN 978-86-6061-099-9

CIP – Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

ISBN 978-86-6061-099-9