SERBIAN MEDICAL SOCIETY
ONCOLOGY SECTION

UMSTBS SECTION OF
NURSES IN ONCOLOGY

61ST ONCOLOGY CONGRESS

BELGRADE | SERBIA

INTERNATIONAL CONGRESS

37TH SYMPOSIUM OF ONCOLOGY NURSES-TECHNICIANS OF SERBIA

ABSTRACT BOOK

NOVEMBER 13–16th 2024 • SAVA CENTER • BELGRADE, SERBIA

61st ONCOLOGY CONGRESS

13–16th November 2024
Sava Center, Belgrade, Serbia

Congress organizer

Serbian Medical Society Oncology Section
Address: Džordža Vašingtona 19, 11000 Belgrade, Serbia
Telephone: +381 11 3234-450
E-mail: sldrustvo@gmail.com (office)
kanceroloskasekcijasld@gmail.com (office)

President of the Oncology Section and Congress President
Professor dr Ivan Marković
ivanmarkovic66@yahoo.com

Secretary of the Oncology Section and Congress Secretary
Assistant prof. dr Nada Santrač
santrac.nada@gmail.com

Congress co-organizers

International endorsement

Executive organizer

NOVI ASTAKOS
Palmotićeva 18B, 11000 Belgrade, Serbia
Telephone: +381 63 337 808, +381 63 232 663
congress@astakos.com
www.astakos.com

61st ONCOLOGY CONGRESS

13–16th November 2024
Sava Center, Belgrade, Serbia

Congress President
Scientific Committee Chair

Ivan Marković

Congress Secretary
Organizing Committee Chair

Nada Santrač

Scientific and Organizing Committee

Ivan Marković
Nada Santrač
Davorin Radosavljević
Ljiljana Stamatović
Milan Žegarac
Snežana Šušnjar
Marijana Milović Kovačević
Ivana Božović Spasojević
Lazar Popović
Joseph Gligorov (France)
Wim Ceelen (Belgium)
Dara Lundon (New York, USA)
Kyriakos Vamvakidis (Greece)
Srđan Nikolić
Suzana Stojanović Rundić
Marija Ristić
Marina Nikitović
Tatjana Stanojković
Suzana Matković
Radmila Janković
Milena Čavić
Ana Krivokuća
Ana Jovićević
Mirjan Nadrljanski
Jovica Milovanović
Tamara Ursulović
Jelena Spasić
Bojan Zarić
Mila Purić
Snežana Bošnjak

ABSTRACT BOOK

SADRŽAJ

61TH ONCOLOGY CONGRESS

INVITED LECTURES

Vesna Bondžić
Koliko je do svesti žena, a koliko do sistema – gde su najveći izazovi na putu kroz zdravstveni sistem? 27

Danijela Drakulić
Različite uloge *SOX* gena u promovisanju malignog fenotipa ćelija glioblastoma 31

Bosiljka Đikanović, Nataša Maksimović, Janko Janković, Nataša Todorović, Milutin Vračević
Učestalost sprovođenja pregleda za rano otkrivanje karcinoma kolorektuma u Srbiji 32

Marija Đorđić Crnogorac, Valentina Karadžić, Ana Krivokuća
Značaj genetičkog testiranja na Lynch-ov sindrom: iskustva sa IORSa 34

Nađa Grozdanić Stanisavljević
Biomarkeri u radiobiologiji – izazovi i budući pravci 36

Radmila Janković, Ana Damjanović Veličković, Nevena Tišma Miletić, Aleksandra Stanojević, Miodrag Vuković, Valentina Karadžić, Vanja Stevanović, Milena Čavić
Savremena molekularna dijagnostika melanoma 40

Radmila Janković
Značaj NGS testiranja kod holangiokarcinoma 43

Vladimir Jokić
HNPCC, prevencija nastanka bolesti kod zdravih nosilaca mutacija i tok bolesti kod obolelih 46

Nataša Jovanović Korda
Radioterapija kod pacijenata sa HPV pozitivnim karcinomima glave i vrata 48

Katarina Kopčalić, Ivana Matić, Tatjana Stanojković, Vesna Stanković, Marina Nikitović
Veza između izmena nivoa IL-6 i TGFβ1 u serumu i pojave radijacione toksičnosti kod pacijenata sa karcinomom prostate 50

Ana Krivokuća, Marija Đorđić Crnogorac, Valentina Karadžić
Genetičko testiranje u naslednom karcinomu dojke, iskustva sa Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije 53

Ivana Matić, Tatjana Stanojković, Nina Petrović, Marina Nikitović, Marlon Veldwijk, Christopher Talbot, Siegfried Knasmüller, Maja Čemažar
Partnerstvo za brzi rast naučne izvrsnosti ka individualnom predviđanju radiosenzitivnosti podizanjem lestvice u prenosu znanja, umrežavanju i tehnološkim inovacijama u radiobiologiji – RadExIORSBoost 101158832 57

Suzana Matković
Novine u Nacionalnom vodiču za prevenciju, dijagnostiku i lečenje melanoma – sistemska terapija 61

Mirjana Miković, Predrag Petrašinović, Marko Radović, Bojan Todorović, Aleksandra Drinić, Miloš Miladinović, Aleksandar Tomašević
Novine u lečenju karcinoma endometrijuma – uloga radioterapije 65

Nikola Milošević, Suzana Stojanović Rundić
Mesto radioterapije u lečenju karcinoma gastroezofagealnog prelaza 68

Marijana Milović-Kovačević, Anđela Karaferić, Lidija Pavlović, Simonida Bobić
Advances in Endometrial Cancer 70

Borislava L. Nikolin
Novine u Nacionalnom vodiču za prevenciju, dijagnostiku i lečenje melanoma – adjuvantna terapija melanoma 72

Jelena Dinić, Miodrag Dragoj, Sofija Jovanović Stojanov, Ana Stepanović, Ema Lupšić, Milica Pajović, Sofija Glumac, Dragana Marić, Maja Ercegovac, Ana Podolski-Renić, Milica Pešić
Funkcionalna dijagnostika nesitnoćelijskog karcinoma pluća – novi koncept za unapređenje personalizovane terapije u Srbiji (TargetedResponse projekat) 77

Ivan Petković, Aleksandar Popović, Irena Conić
Mantl ćelijski limfom – aktuelni standard tretmana 80

Ivan Petković, Aleksandar Popović, Irena Conić
Folikularni limfom – aktuelni standard tretmana 84

Nada Santrač
Management of infiltrated inferior laryngeal nerve and requirements for decision making 88

Nada Santrač
ESSO & EYSAC: where are we now? 89

Marko Spasić
Prevencija nastanka bolesti kod zdravih nosilaca mutacija i tok bolesti kod obolelih od naslednog karcinoma dojke 92

Jelena Stanić, Ivana Matić, Tatjana Stanojković, Marina Nikitović
Mogućnost primene RILA eseja u savremenoj kliničkoj praksi 96

Danijela Stanisavljević Ninković
MikroRNK u lečenju glioblastoma 100

Daniela Svetlovska
Clinical Trials in Slovakia 103

ORAL PRESENTATIONS

Vojislav Ćosović, Teodora Novaković, Simonida Bobić, Slobodan Kutić, Jovana Mijucić, Lidija Pavlović, Anđela Karaferić, Milana Matović, Marijana Milović-Kovačević
Prediktori dužine perioda bez progresije bolesti (Progression free survival, PFS) u sistemskom lečenju karcinoma dojke primenom ribocikliba u kombinaciji sa hormonskom terapijom 107

Milan Čevrljaković, Vesna Stojanović, Aleksandra Dimitrijević, Mirjana Todorović Mitić, Dane Krtinić, Kristina Janković, Ivan Petković, Ana Cvetanović
Primena anti-PDL1 inhibitora, avelumaba, kod pacijenata sa uznapredovalim i metastatskim urotelijalnim karcinomom – iskustvo Klinike za onkologiju UKC Niš 109

Marija Dimitrijević, Marina Čalamać, Ognjen Đurmez, Kristina Šerović, Jelena Oblaković, Saša Mihajlović, Ivana Minić, Nemanja Stanić, Ivana Božović-Spasojević
Efficacy of the CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET) based on hormon receptor expression and endocrine resistance in metastatic beast cancer patients (mBC pts) 111

Dimitrije Đurđević, Marija Milosavljević, Dušica Gavrilović, Tamara Ursulović
Primena Pembrolizumaba u lečenju rekurentnog i metastskog planocelularnog karcinoma glave i vrata (HNSCC) – iskustvo jednog centra 112

Milica Đurkić, Sara Ješić, Kristina Juškić, Suzana Matković
Nesvetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija – primena sunitiniba u prvoj liniji sistemske terapije 114

Miljana Džunić, Jelena Krstić, Marija Jevtić, Milan Čevrljaković, Ana Cvetanović
Prevalenca KRAS G12C mutacije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom u jugoistočnoj Srbiji 116

Marija Živković Radojević, Aljoša Mandić, Katarina Janković, Miloš Grujić, Katarina Krasić, Vladimir Grbić, Nevena Folić, Marko Folić, Ksenija Bošnjaković, Aleksandra Marković, Dragan Lončar, Neda Milosavljević
International analysis of the level of knowledge about Human papillomavirus infections in the population of young athletes in a volleyball camp 118

Kristina Janković, Ana Cvetanović, Lazar Stošić, Milan Čevrljaković, Ana Stojković, Marija Jevtić, Ivan Petković
Karcinom dojke kod muškaraca: iskustvo Klinike za onkologiju UKC Niš 120

Marija Jevtić, Miljana Džunić, Mladen Đorđević, Kristina Janković, Jelena Krstić, Maja Milivojević, Dane Krtinić, Ana Cvetanović
Hepatocelularni karcinom u UKC Niš – zastupljenost, karakteristike bolesnika i primenjeni terapijski modaliteti 122

Predrag Jovanović, Miloš Peković
Uloga digitalne mamografije sa tomosintezom u dodatnoj dijagnostici u sklopu skrininga – prva iskustva Doma zdravlja Obrenovac 124

Kristina Juškić, Sara Ješić, Milica Đurkić, Suzana Matković
Svetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija – primena nivolumaba nakon prve linije lečenja tirozin-kinaznim inhibitorom 127

Keramatollah Ebrahimi, Predrag Sabljak, Dejan Stojakov, Aleksandar Simić, Ognjan Skrobić, Dejan Veličković, Vladimir Šljukić, Nenad Ivanović, Milan Veselinović, Predrag Peško
Multidisciplinarno lečenje GIST-a jednjaka i ezofagogastričnog prelaza 129

Bojana Kožik, Lidija Todorović, Ana Božović, Ana Kolaković, Naris Pojskić, Lejla Kapur Pojskić, Tijana Vasiljević, Mladen Đurić, Aleksandar Đermanović, Vesna Mandušić
CDH1 expression as a predictor of metastasis in rectal cancer 131

Slobodan Kutić, Karaferić A, Pavlović L, Matović M, Bobić S, Novaković T, Ćosović V, Mijucić J, Milović-Kovačević M
Granuloza ćelijski tumor: 14 godina iskustva tercijarnog centra u Srbiji 132

Katarina Ljujić, Feđa Đorđević, Dimitrije Kolović, Andrijana Kojić, Nemanja Stanić, Neda Nikolić, Davorin Radosavljević, Jelena Spasić
Primena pembrolizumaba u lečenju metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC) – iskustvo Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) 134

Filip Marković, Mihailo Stjepanović, Natalija Samardžić, Milica Kontić
Povezanost imunološki posredovanih neželjenih efekata i efikasnosti atezolizumaba u populaciji pacijenata sa uznapredovalim nesitnoćelijskim karcinomom pluća koji su prethodno lečeni sa više hemioterapijskih protokola: iskustvo jednog centra 136

Aleksandar Martinovic, Nada Santrac, Branka Radmanovic, Jovana Koncar, Nevena Savkovic, Veljko Grabovcic
Continuation of the trend of increasing numbers in genetic tested patients at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia 138

Nataša Prvulović Bunović, Milica Mastilović, Maja Stankov, Milena Spirovski
MALE BREAST IMAGING – Single Institution Experience 140

Saša Mihajlović, M. Čalamać, O. Djurmez, K. Šerović, J. Oblaković, M. Dimitrijević, I. Minić, N. Stanić, I. Božović-Spasojević
Prva iskustva u primeni abemacicliba, selektivnog inhibitora ciklin-zavisne kinaze 4/6, u lečenju ranog hormon-pozitivnog karcinoma dojke u dnevnoj bolnici za hemioterapiju (DBHT) Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije 141

Teodora Novaković, Simonida Bobić, Slobodan Kutić, Jovana Mijucić, Vojislav Ćosović, Marijana Milović-Kovačević
Efikasnost trastuzumab emtanzina (TDM1) u lečenju metastatskog karcinoma dojke u zavisnosti od dužine trajanja odgovora na adjuvantnu her2 blokadu 143

Sofija Pantelić, Mila Purić, Aleksandra Drinić, Tatjana Arsenijević
Radiološka evaluacija „bulky" bolesti u medijastinumu kod pacijenta sa Hodgkin limfomom: RTG vs. MSCT vs. PET/CT 145

Aleksandar Popović, Branko Dujović, Ivana Jocić, Ana Stojković, Marina Petronijević, Nemanja Kolović, Ivan Petković, Mirjana Balić, Suzana Matković, Borislava Nikolin, Tanja Radević, Željko Mijušković, Jovica Glišić, Emina Milosavljević, Lidija Kandolf
Anti PD-1 vs kombinovana ciljana terapija u prvoj liniji kod pacijenata sa uznapredovalim melanomom: rezultati tercijarnih centara u Srbiji 147

Tatjana Radević, Tanja Tirnanić, Branko Dujović, Željko Mijušković, Milica Rajović, Miroslav Dinić, Zoran Bukumirić, Lidija Kandolf
Correlation of clinicopathological characteristics of the primary tumor, risk factors and disease outcome with BRAF mutations in metastatic melanoma patients-single center analysis 149

Dejan Stojakov, Radmila Ilić, Radoje Kosanović, Rastko Živić, Miljan Milanović, Zagor Zagorac, Tomislav Palibrk, Miloš Kostić, Anđelija Kostić, Pavle Tasić, Ljubica Tomašević, Marko Đurić, Snežana Zatežić, Predrag Stevanović, Vladimir Đukić
Faringolaringoezofagektomija i faringolaringektomija u radikalnom lečenju uznapredovalog T3/T4a skvamocelularnog karcinoma hipofarinksa 151

Ana Stojković, Aleksandar Popović, Ivan Petković,
Ana Cvetanović, Kristina Janković, Lazar Stošić
Procena odnosa neutrofila i limfocita kod pacijenata sa Hodgkinovim limfomom (HL): iskustvo Klinike za onkologiju UKC Niš 154

Maja Šapić, Katarina Kovačević, Sanja Manojlov, Aleksandar Stojanović,
Aleksandra Erić Nikolić, Mirjan Nadrljanski
Metastaze primarnog invazivnog karcinoma dojke u nadbubrežnoj žlezdi – serija pacijentkinja iz Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS), u intervalu od januara do septembra 2024. 156

Ivana Šović, Mina Vasović Marković, Natalija Zoranović
Naša iskustva u detekciji metastatskog melanoma u nadbubrežnim žlezdama: prognostički i terapijski značaj MDCT abdomena 159

Mina Vasović Marković, Ivana Šović, Natalija Zoranović
Metastaze renalnog karcinoma u nadbubrežnoj žlezdi 161

Vještica Milka
Da li čekanje na terapiju tirozin kinaza inhibitorima utiče na period bez progresije i ukupno preživljavanje kod pacijenta sa karcinomom bubrežnih ćelija? 163

POSTER PRESENTATIONS

Ivana Bozović Spasojević, Marijana Milović Kovačević, Ana Cvetanović,
Ivana Kolarov Bjelobrk, Jelena Lucić, Zoran Andrić, Dušan Milenković,
Marina Petronijević, Marina Čalamać, Ognjen Đurmez, Stefan Đurić,
Vladimir Perduv, Lazar Popović
Podaci iz realne kliničke prakse o modalitetima lečenja pacijenata sa HER2 (receptor za humani epidermalni faktor rasta 2) – pozitivnim ranim karcinomom dojke u Srbiji – HEReNA 169

Irena Conić, Slavica Stojnev, Ivan Petković, Ana Cvetanović,
Dane Krtinić, Milica Radić, Marijana Milović Kovačević
Serozni adenokarcinom jajnika niskog gradusa sa metastatskim depozitima u regiji vrata i aksili 171

Nikola Živković, Maja Jovičić Milentijević,
Ana Cvetanović, Miloš Kostić, Tijana Denčić
Granular cell tumor dojke: prikaz slučaja 173

Anđelija Cvetković, Sanja Mitrović, Dejan Stojiljković,
Zoran Kozomara, Dobrica Stević, Milan Žegarac
Maligni mezenhimalni tumor perifernog omotača nerva dve decenije nakon melanoma – prikaz slučaja 175

Milan Čevrljaković, Vesna Stojanović, Aleksandra Dimitrijević, Kristina Janković, Ivan Petković, Ana Cvetanović
Dugotrajan terapijski odgovor nakon primene avelumaba kod pacijenta sa urotelijalnim karcinomom: prikaz slučaja 177

Anđela Dimkić Milenković, Milan Jovanović
Bazocelularni karcinom glave sa neadekvatnim marginama 179

Branko Dujović, Aleksandar Popović, Lidija Kandolf, Igor Salatić, Ivana Jocić, Bojana Cikota Aleksić
Predictive value of inflammatory ratios on the outcome of advanced melanoma patients treated with anti-pd1 monotherapy: a multicentric analysis 181

Branko Dujović, Lidija Kandolf, Igor Salatić, Bojana Cikota Aleksić
Korelacija inicijalne koncetracije slobodno cirkulišuće DNK sa kliničko-patološkim karakteristikama kod pacijenata sa uznapredovalim melanomom 182

Dimitrije Đurđević, Sofija Pantelić, Marija Milosavljević, Mila Purić, Tamara Ursulović
Trombocitopenija indukovana nivolumabom kod pacijenta sa metastatskim melanomom – prikaz slučaja 183

Dimitrije Đurđević, Valentina Karadžić, Dejan Stoiljković, Marija Milosavljević, Radmila Janković, Tamara Ursulović
Detekcija *BRAF* V600E mutacije iz cirkulišuće tumorske DNK izolovane iz pleuralnog punktata kod pacijenta sa metastatskim melanomom – prikaz slučaja 185

Dimitrije Đurđević, Slobodan Kutić, Sofija Pantelić, Dušan Ristić, Branka Živković
Primena hemioterapijskog protokola na bazi temozolomida i irinotekana (TEMIRI) u lečenju relpas refraktanog (R/R) Ewing sarkoma kod odraslih – iskustvo jednog centra 187

Emilija Filipović, Ana Lazarević, Lila Rajačić
Tumor dojke sa miofibroblastnom diferencijacijom kod mlade pacijentkinje – prikaz slučaja 189

Filipović Jelena, Jevrić Marko, Salatić Igor, Brašanac Dimitrije, Griewank Klaus, Hauschild Axel, Schadendorf Dirk, Stojanović Milosavljević Miona, Denčić-Fekete Marija, Sondak Vernon, Žegarac Milan, Kandolf Lidija
Melanom novorođenčeta sa metastazom u limfnom čvoru 192

Sara Filipović, Vladimir Samardžić, Ivana Blažić, Jovana Trifunović, Miroslav Kreačić
Primarna adrenokortikalna insuficijencija kao prva manifestacija metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća: Prikaz slučaja 194

Zoran Gajić, Lela Milovanovic, Bozica Radovanovic, Suzana Dimitrijevic, Vesna Stevic Gajic, Blagoje Milovanovic, Jelena Cvetkovic, Milos Milenkovic, Dusan Milojkovic, Radomir Milovanovic
Time from sample collection to the application of the first specific parenteral therapy at the Day hospital for chemotherapy in Krusevac in 2024 196

Katarina Janković, Slađana Aćimović Talijan, Marija Živković Radojević
Radioterapija hepatocelularnog karcinoma jetre: Prikaz slučaja 197

Kristina Janković, Ana Cvetanović, Milan Čevrljaković, Ana Stojković, Ivan Petković, Irena Conić
Imunoterapija u lečenju ranog trostruko negativnog karcinoma dojke: prikaz slučaja 199

Mirjana Jasiković, Snežana Furtula, Snežana Radović, Jelena Dimitrijević
Lečenje anemije kod pacijenta sa karcinomom pluća sukrozomalnim gvožđem – prikaz slučaja 201

Maša Jovićević, Biljana Kukić, Zoran Radovanović
Genetska predispozicija i porodični rizik: Uloga familijarne adenomatozne polipoze u razvoju karcinoma debelog creva 202

Valentina Karadžić, Marija Đorđić Crnogorac, Ana Krivokuća
Spektar germinativnih mutacija povezanih sa Linčovim sindromom – Prvi izveštaj iz Srbije 204

Andrijana Kojić, Feđa Đorđević, Katarina Ljujić, Dimitrije Kolović, Jelena Spasić
Toksičnost brigatiniba u lečenju metastatskog ALK pozitivnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća – prikaz slučaja 206

Dimitrije Kolović, Katarina Ljujić, Andrijana Kojić, Feđa Đorđević, Neda Nikolić, Marija Ristić, Davorin Radosavljević, Vladimir Nikolić, Jelena Spasić
Primena durvalumaba kao terapija održavanja nakon sprovedene hemio-radioterapije (HTRT) u neresektabilnom nesitnoćelijskom karcinomu pluća (NSCLC) trećeg kliničkog stadijuma (CS III) – iskustvo Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) 208

Nemanja Kolović, Borislava Nikolin, Marko Marjanović
Dugotrajan odgovor na dostupne terapijske opcije u lečenju metastatskog melanoma i komlikacije lečenja 210

Nemanja Kolović, Borislava Nikolin, Marko Marjanović
Sekvencioniranje terapije kod metastatskog planocelularnog karcinoma regije glave i vrata 212

Ana Koljević Marković
Optimizacija trajanja limfoscintigrafskog ispitivanja u detekciji sentinel metastaza melanoma 214

Jelena Krstić, Miljana Džunić, Milan Čevrljaković, Marija Jevtić, Dušan Radomirović, Ana Stojković, Ivan Petković, Ana Cvetanović
Durvalumab u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom u lečenju metastatskog holangiocelularnog karcinoma: prikaz slučaja 217

Slobodan Kutić, Đurđević D, Ristić D, Pantelić S, Živković B
Laktat dehidrogenaza (LDH) kao prediktor odgovora na neoadjuvantnu hemioterapiju po MAP protokolu kod osteosarkoma 219

Mladen Marinković, Suzana Stojanović-Rundić, Aleksandra Stanojević, Aleksandar Tomašević, Radmila Janković, Nataša Maksimović, Milena Čavić
Multimodalni pristup lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma – prikaz slučaja 221

Marko Marjanović, Borislava Nikolin, Nemanja Kolović
Mogućnosti lečenja BRAF negativnog metastatskog melanoma 224

Marko Marjanović, Borislava Nikolin, Nemanja Kolović
Povoljan ishod lečenja mono imunoterapijom metastatskog planocelularnog karcinoma laringsa 225

Mastilović Milica, Stankov Maja, Borislava Nikolin, Prvulović-Bunović Nataša
Primary Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of the male breast: a case report 227

Marina Petronijevic, Rawnaq Mihajlović, Teodora Ranković
Retka metastaza karcinoma dojke 228

Marina Petronijevic, Rawnaq Mihajlović, Teodora Ranković
Diferencijalno dijagnostička dilema između virusnog oboljenja, metastaske bolesti i arteficijalnog oštećenja jetre u toku lečenja karcinoma dojke 229

Maja Milivojević, Miljana Džunić, Marija Jevtić, Jelena Pavlović, Jovana Mitrovski, Dragana Ševo, Ivan Petković, Ana Cvetanović
Kožne metastaze karcinoma rektuma: prikaz slučaja 231

Katarina Milojević, Aleksandar Dagović, Danijela Nićiforović, Dalibor Jovanović, Vesna Stanković, Marina Marković
Retroperitonealni maligni perivaskularni epiteloidni tumor – prikaz slučaja 233

Katarina Milojević, Aleksandar Dagović, Danijela Nićiforović, Dalibor Jovanović, Dragica Pavlović, Dragana Papić, Marina Marković
Značaj upotrebe checkpoint inhibitora u terapiji NSCLC kod pacijenta sa T-ćelijskim limfomom – prikaz slučaja 234

Ivana Mitić, Irena Conić, Ana Cvetanović, Ilinka Todorovska, Ivan Petković
Prikaz slučaja bolesnice sa duplex karcinomom dojke i jajnika 235

Jovana Mitrovski, Jelena Pavlović, Mirjana Todorović Mitić,
Maja Milivojević, Ana Cvetanović, Ivan Petković
Prikaz pacijenta sa kožnim melanomom u trećem kliničkom stadijumu lečenog adjuvantnom terapijom pembrolizumabom – trogodišnje praćenje 237

Danijela Nićiforović, Katarina Milojevic, Marina Marković,
Dragica Pavlovic, Dragana Papic
Značaj rane dijagnoze i adekvatnog lečenja Pembrolizumabom indukovanog mikroskopskog kolitisa – Prikaz slučaja 238

Borislava Nikolin, Nemanja Kolović, Marko Marjanović
Long-term response and favorable outcome of treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck by sequencing therapy 241

Borislava Nikolin, Nemanja Kolović, Marko Marjanović
Long-term and favorable outcome of metastatic melanoma treatment 242

Stela Novak, Jelena Perović, Teodora Urošević, Đorđe Belić
Terapijski efekat primene CDK4/6 inhibitora i inhibitora aromataze kod pacijentkinje lečene od karcinoma dojke sa koštanim metastazama 242

Sofija Pantelić, Branka Živković, Dimitrije Đurđević,
Slobodan Kutić, Dušan Ristić
Ewing-ov sarkom – prikaz slučaja, metastaza u maksilarnom i sfenoidalnom sinusu? 244

Saška Pavlović, Merima Goran, Nada Santrač, Nikola Jeftić,
Nevena Savković, Jovan Raketić, Marko Buta
Radioterapijom indukovan angiosarkom dojke – prikaz slučaja 246

Jelena Perović, Teodora Urošević, Stela Novak, Aleksandar Đurić
Dijagnostički izazovi kod bolesnika sa pet metahronih primarnih tumora 248

Marina Petronijević, Nevena Ranđelović,
Jelena Lučić, Marija Spasojević
Raritetna metastaza lobularnog karcinoma dojke u slepo crevo – prikaz slučaja 249

Marina Petronijević, Nevena Ranđelović, Marija Spasojević
Kasne metastaze karcinoma rekto-sigmoidnog kolona u endokranijum – prikaz slučaja 251

Marina Petronijević, Nevena Ranđelović
Diferencijalno dijagnostička dilema između STUMP-a i leiomiosarkoma uterusa – prikaz slučaja 253

Ana Petrović, Aleksandar Popović, Ivan Petković, Ana Stojković, Mirjana Balić, Ana Cvetanović
Pembrolizumab kao most ka autolognoj transplantaciji matičnih ćelija kod pacijenata sa refraktarnim Hočkinovim limfomom 255

Petrović Ognjen, Nikolić Srđan, Kocić Milan, Jokić Vladimir, Pejnović Luka, Vučić Nikola, Đurišić Igor
Primarni lejomiosarkom donje šuplje vene – radikalna resekcija i vaskularna rekonstrukcija – prikaz slučaja 257

Dragana Petrović Popović, Marijan Novaković, Mirjana Petrović Elbaz
Naš prvi pacijent sa melanocitnim tumorom neodređenom malignog potencijala 259

Aleksandar Radulović, Zoran Tomašević
Primena imunoterapije kod HER2+ AR+ karcinoma parotidne žlezde: prikaz slučaja 260

Nevena Ranđelović, Marina Petronijević
Preživljavanje pacijenata sa metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća sa metastazama na mozgu: iskustvo iz realne prakse jednog centra 261

Nevena Ranđelović, Marina Petronijević, Marija Peulić
Plućni sarkomatoidni karcinom – implikacije retkog maligniteta: Prikaz slučaja 263

Milan Risteski, Biljana Ognenovska
Aromatase inhibitor induced arthralgia 265

Maja Stankov, Milica Mastilović, Ivana Stojić, Nataša Prvulović Bunović
Imidžing karakteristike solidnih lezija bubrega 266

Maja Stankov, Milica Mastilović, Ivan Ađić, Nataša Prvulović Bunović
Embrionalni rabdomiosarkom mokraćne bešike – prikaz slučaja 266

Vanja Stevanović, Ana Damjanović, Aleksandra Stanojević, Valentina Karadžić, Miodrag Vuković, Jelena Kijac, Vesna Ćeriman Krstić, Milena Čavić, Radmila Janković
Značaj testiranja T790M EGFR mutacije ponovljenim tečnim biopsijama tokom vremena 267

Dobrica Stević, Emilija Filipović, Anđelija Cvetković, Ognjen Đurmez, Nataša Medić Milijić, Milan Žegarac
Melanom kod pacijenta na terapiji fingolimodom (Gilenya) zbog multiple skleroze – prikaz slučaja 269

Aleksandar Stojanović, Mina Vasović, Aleksandra Erić Nikolić, Mirjan Nadrljanski
Tipične i atipične (endokrine) metastatske lokalizacije karcinoma bubrežnih ćelija (RCC) – prikaz slučaja 271

Ana Stojković, Aleksandar Popović, Ivan Petković,
Ana Cvetanović, Ana Petrović, Kristina Janković
Kompletan odgovor na terapiju polatuzumab-vedotin+ rituximab+ bendamustin u relaps/ refraktarnom difuznom B krupnoćelijskom limfomu želuca (r/r pg-dbkl) – prikaz slučaja 274

Ana Stojković, Aleksandar Popović, Ivan Petković,
Mirjana Balić, Ana Cvetanović
Pembrolizumabom indukovan dijabetes melitus tip I kod pacijentkinje sa metastatskim melanomom – prikaz slučaja 276

Ana Stojković, Ivan Petković, Aleksandar Popović, Kristina Janković,
Miljana Džunić, Jelena Krstić, Ana Cvetanović
Ozbiljna dermatološka toksičnost povezana sa primenom imatinib mesilata u tretmanu metastatskog gastrointestinalnog stromalnog tumora (gist) ileuma: prikaz slučaja 278

Aleksandar Šipka, Marina Đurić, Miroslav Tomić, Aljoša Mandić
Komplikacije operativnog lečenja recidiva Pedžetove bolesti vulve: lečenje i praćenje 280

Jovana Trifunović, Nemanja Trifunović, Sara Filipović, Miroslav Kreačić
Pseudomiksom periteneuma – 20 meseci bez verifikovane progresije bolesti na trećoj liniji sistemske hemioterapije u metronomskom pristupu 281

Marija Urošević, Zoran Tomašević
Pneumonitis kao neželjeni efekat primene imunološke terapije: prikaz slučaja 283

Teodora Urošević, Jelena Perović, Stela Novak, Đorđe Belić
Opstrukcija debelog creva uzrokovana metastazom karcinoma dojke 284

Aleksandra Marković, Marija Živković Radojević, Neda Milosavljević,
Miloš Grujić, Olivera Milošević-Đorđević
Analiza faktora na hromozomsku nestabilnost u perifernim limfocitima kod pacijentkinja sa karcinoma endometrijuma 286

37TH SYMPOSIUM OF ONCOLOGY NURSES-TECHNICIANS OF SERBIA

MODALITETI LEČENJA HOČKINOVOG LIMFOMA – SESTRINSKI ASPEKTI

Kristina Stošić
Hemioterapijski pristup u lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma 293

Milena Lovas
Primena ciljane terapije u lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma – Brentuximab vedotin 294

Jelena Cigulajkić
Radioterapijski pristup u lečenju Hočkinovog limfoma 295

Slobodanka Zelić
Značaj medicinske sestre kod transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma 297

HITNA STANJA U ONKOLOGIJI

Tamara Ursulović
Sindrom tumorske lize 301

Snežana Sekulić
Kompresija kičmene moždine-multidisciplinarni pristup u lečenju i zdravstvenoj nezi 302

Kristina Jovanović
Pozicioniranje, imobilizacija i verifikacija plana u radioterapiji kod sindroma vene kave superior 304

Živanka Marinković
Zbrinjavanje hitnih stanja kod obolelih od akutnih leukemija 305

Bojana Urošev, Nataša Bakić, Jelena Dimitrijević, Snežana Bošnjak
Sestrinske intervencije kod febrilne neutropenije 307

Jelena Rašeta, Marija Marković, Slađana Sokolović
Specifičnosti u tretmanu pacijenata sa sepsom u jedinici hirurškog intenzivnog lečenja 309

SUPORTIVNA ONKOLOGIJA – MULTIDISIPLINARNI PRISTUP

Nataša Bakić
Suportivna onkoligija – izazov za multidisciplinarni tim 313

Vesna Mitrović, Nataša Lazin, Snežana Bošnjak
Kožna toksičnost kao neželjeno dejstvo imunološke terapije – prikaz slučaja 314

Jelena Dimitrijević
Primena faktora rasta u prevenciji i terapiji febrilne neutropenije kod onkoloških pacijenata koji se leče hemioterapijom 315

Nataša Lazin, Jelena Dimitrijević, Feđa Đorđević, Vesna Mitrović, Vesna Stanković
Primena faktora rasta – iskustva iz IORS 317

Marija Andrijić
Psihološka podrška mladih u toku onkološkog lečenja 317

PREVENCIJA, LEČENJE I ZDRAVSTVENA NEGA OBOLELIH OD MELANOMA

Vera Mandić, Danica Pavlović, Jelena Lazić,Tamara Burčul
Prevencija i epidemiologija melanoma 321

Branka Džekulić, Marija Gošović
Limfoscintigrafija u dijagnostici melanoma – sestrinski aspekt 322

Jelena Vagić
Hirurško lečenje i zdravstvena nega obolelih od melanoma 323

Marija Popović, Slađana Rakarić
Hirurško lečenje urođenog melanoma – prikaz slučaja 324

Novica Radovanović, Jovan Filipović
Izolovana perfuzija ekstremiteta 325

Marijana Topalović, Ana Nešević, Vladimir Savić, Milica Markešević, Ana Damjanović, Milena Čavić, Radmila Janković
Značaj multidisciplinarne saradnje u dobijanju informisanog rezultata BRAF genetičkog testiranja za lečenje pacijenata obolelih od metastatskog melanoma 327

Kristina Stošić
Novine u lečenju melanoma – sestrinski aspekti 328

USMENE PREZENTACIJE

Vida Živković
Edem mozga kod pacijenata sa moždanim metastazama na radioterapijskom tretmanu 333

Nebojša Ignjatović
Krvarenje kao urgentno stanje u brahiterapiji uznapredovalog karcinoma grlića materice 335

Jagoda Radovanović
Dermatološka toksičnist kod primene radioterapije i Cetuksimaba, kod pacijenata sa malignim tumorima glave i vrata – sestrinski aspekti 337

Jasna Petrov
Metroragija kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice – sestrinski aspekti 338

Silvana Milovanović
Savremeni pristup u lečenju pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke – sestrinski aspekti 340

Tijana Palković, Emijila Kurtić, Milena Maričić
Medicinske sestre u ranoj detekciji i podršci pacijentkinjama sa karcinomom jajnika 341

Emilija Nastić, Mira Kovačević, Vanja Pažun
Doprinos medicinske sestre u postoperativnoj nezi pacijentkinja nakon hirurškog lečenja karcinoma dojke 342

Maja Vučković
Zdravstveno-vaspitni rad sa pacijentima posle hirurškog zahvata na plućima 343

Tatjana Petković, Ivan Petković
Specifičnosti zbrinjavanja i nege pacijenata u toku primene MATRIX režima 344

Nenad Brkić, Jelena Brkić
Izazovi za medicinske sestre-tehničare kod modaliteta lečenja Hočkinovog limfoma 345

Melita Memiši
Problem savremene medicine – Aktivna participacija pacijenata u prevenciji bolničkih infekcija 347

Ivana Jandrić
Nega pacijenata nakon maksilektomije (lat. Maxillectomy) – prikaz slučaja 349

Ivona Poljak
Suočavanje s malignom bolesti 349

Branislava Eremija
Indikacije za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze 350

Milica Damjanov
Uloga medicinske sestre u lečenju onkoloških pacijenata 351

Lazar Mihajlović
ENDO-EHO korak bliže do terapije 352

Nataša Musulin
Kognitivni poremećaj i delirijum postoperativnih pacijenata: uloga medicinske sestre-tehničara u primeni Dexmedetomidina 352

Anđelina Sević
Uloga medicinske setre kod sprovođenja (CORE) biopsije 354

Marina Mijović, Marija Furundžić
Centralna priprema citostatika u Institutu za onkologiju KCCG – naša iskustva 354

Danka Stanković
Sestrinske aktivnosti u lečenju pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke 356

Slađana Tomić
SBRT (stereotactic body radiation therapy) uz pomoć respiratornog gejtinga 357

Dragana Cvetković, Dragana Stojanović
Jednodnevna hirurgija kao primer dobre prakse: benefiti jednodnevne hirurgije za pacijente uz sveobuhvatno angažovanje medicinskog osoblja 358

Marija Basta
Tretman pacijentkinja kod intersticijalne brahiterapije dojke 358

Marina Vučić
Neželjeni efekti zračne terapije kod maksilofacijalnih pacijenata 360

POSTER PREZENTACIJE

Ana Milovanović
Perkutana biopsija koštane srži 363

Farah Al-Khazae, Josipa Viljevac, Blaženka Pavlović, Vesna Kralj-Škoc, Iva Zubatović Đunđenac
Zbrinjavanje nuspojava peroralne onkološke terapije u Poliklinici 364

61ST ONCOLOGY CONGRES

INVITED LECTURES

KOLIKO JE DO SVESTI ŽENA, A KOLIKO DO SISTEMA – GDE SU IZAZOVI NA PUTU KROZ ZDRAVSTVENI SISTEM?

Vesna Bondžić

Ženski centar Milica

U Srbiji, po izveštaju IJZ Srbije, 4600 žena oboli a preko 1700 umre od raka dojke, gde zauzimamo prvo mestu u Evropi po stopi smrtnosti.

Organizovani skrining u Srbiji se sprovodi u 40 opština, ali je realizacija skrininga ispod očekivanog.

Kakav je put pacijentkinja od sumnje do dijagnostike i početka lečenja, kakva je njihova informisanost i kvalitet života na putu kroz zdravstveni sistem? Zato smo sproveli istraživanje na uzorku od 834 žena sa dijagnozom karcinoma dojke na teritoriji Srbije. Istraživanje je trajalo 6 meseci (2023/2024).

Kod 34,5% karcinom je dijagnostikovan 2023–2024; 31,8% od 2020. do 2022, a ostale pre 2020.

Najmlađa ispitanica imala je 23 a najstarija 87 godina.

Najveći procenat ispitanica (43%)je pripadao starosnoj grupi od 40 do 49 godina.

9,3% se javilo lekaru sa metastatskim karcinomom, 14,3 je relapsiralo tokom lečenja.

61% karcinoma je otkriveno samopregledom, redovnim sistemskim pregledom 11,3% dok je putem organizovanog skrininga otkriveno svega 6,6%.

25% žena nije imalo nikakve simptome , 13,5% je imalo bol a ostale su napipale ili videle promenu na dojci.

Dijagnostika: 41% je dijagnostiku radilo privatno, 4,8% je vraćeno od izabranog lekara bez dalje dijagnostike.

Lečenje: Na početak lečenja se čekalo izmedju 1–3 meseca. Kod 21% pacijentkinja je otpočeto lečenje bez biopsije. 71% ispitanica je na prvi konzilijum upućeno u tercijalnu ustanovu, a tu je i 16,5% žena radilo i osnovnu dijagnostiku.

Dostupnost terapijama: polovina ispitanica putuje preko 50 km, a čak 22,7% preko 100 km u referentni centar na radioterapiju ili biološku terapiju.

Kvalitet života: 87% se izjasnilo da im je kvalitet života veoma loš, da su morale da napuste bolovanje i počnu da rade ili su primale novčanu pomoć od firme, rođaka.

Rezultati ankete takođe pokazuju da onkološkim pacijentkinjama nisu dostupne usluge iz sistema socijalne zaštite a preko 40% njih je imalo potrebu za pomoć u kući, prevoz na terapije ili finansijsku pomoć. Takođe 60% je imalo potrebu za navigacijom kroz sistem zdravstvene i soc. zaštite,

podršku iskustvenih navigatorki, edukovanih bivših pacijentkinja koje ce ih usmeriti i podržati tokom lečenja. 55% je imalo potrebu za konsultacije sa specijalistom iz oblasti onkologije a 52% potrebu za psihološkom podrškom.

Zato bi Onkološko-socijalni navigacioni sistem – Nacionalni centar za edukaciju i podršku obolelima od raka dojke i ginekoloških karcinoma sa

a) Centrom za edukaciju i

b) mrežom centara za podršku

bio od izuzetne je pomoći kako pacijentima tako i podrška zdravstvenom i sistemu socijalne zaštite.

Centar za edukaciju podržava sledeće programe:

– Program edukacije o važnosti redovnih preventivnih pregleda ginekoloških organa i dojke i obuka samopregleda dojke

– Program edukacije iskustvenih i zdravstvenih navigatora pacijenata za oblest zdravstvene i socijalne zaštite

Mreža centara za podršku u saradnji sa zdravstvenim ustanovama i centrima za socijalni rad: Trenutno funkcioniše Centar za podršku u Beogradu i Vrnjačkoj Banji, sa besplatnom linijom za podršku. Centar je nastao u saradnji sa DZ Stari grad a edukaciju iskustvenih navigatorki je rađen sa UMOS-om u okviru Akademije za pacijente, kao i dodatne edukacije sa psiholozima i komunikolozima.

Različite uloge *SOX* gena u promovisanju malignog fenotipa ćelija glioblastoma

Danijela Drakulić

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Dvadeset SOX gena identifikovano je u humanom genomu i ovi geni su svrstani u 8 grupa, od A do H. SOX geni kodiraju proteine koji poseduju ulogu kako arhitektonskih komponenti hromatina, tako i klasičnih regulatornih proteina. SOX regulatorni proteini imaju značajne uloge tokom razvića, uključujući formiranje blastocista, gastrulaciju, formiranje klicinih listova, održavanje pluripotentnosti matičnih ćelija, proliferaciju ćelija, determinaciju pola, neurogenezu, gliogenezu i razviće hipofize. U tkivima u odraslom dobu uključeni su u regulaciju preživljavanja ćelija, regeneraciju i homeostazu. Sa druge strane, brojni SOX geni su eksprimirani u tumorima mozga gde imaju ključnu ulogu u njihovom razvoju i održavanju.

Glioblastom, glioma tumor gradusa IV, je najćešći, najagresivniji i najsmrtonosniji tumor mozga sa prosečnim preživljavanjem oko 15 meseci i pored hiruškog odstranjivanja tumora, radio- i hemio-terapije. Razvoj, progresija, ponovno javljanje i rezistencija na tretmane kod ovog tipa tumora povezani su sa postojanjem glioma matičnih ćelija. Glioblastomi sadrže različite podtipove glioma matičnih ćelija koje karakteriše visoka stopa proliferacije, sposobnost samoobnavljanja i diferencijacije u različite tipove ćelija; mirujuće stanje ovih ćelija ih štiti od hemio- i radio-terapije. Skoro svi SOX geni su eksprimirani u glioblastomima gde imaju uloge u nastanku, progresiji i održavanju malignog fenotipa glioblastoma, delujući kao onkogeni, tumor supresori ili oboje, u zavisnosti od ćelijskog konteksta. U glioma matičnim ćelijama ovi geni utiču na održavanje matičnog stanja, sposobnost samoobnavljanja ovih ćelija, njihov proliferativni kapacitet, vijabilnost, migratornu sposobnost, kapacitet za invaziju i sposobnost formiranja sfera. Takođe, SOX regulatorni proteini doprinose održavanju malignog fenotipa glioblastoma utičući na proliferativni kapacitet, sposobnost diferencijacije, vijabilnost, migratornu sposobnost, sposobnost invazije i apoptozu ćelija glioblastoma. Ekspresija SOX gena koji imaju funkciju onkogena je u najvećem broju slučajeva asocirana sa lošom prognozom i kraćim preživljavanjem. Takođe, otkrivene su uloge SOX2 i SOX9 gena u hemio- i radiorezistenciji kod ovog tipa tumora.

Razumevanje molekularnih mehanizama koji se nalaze u osnovi nastanka glioblastoma je ključno za otkrivanje efikasnijih terapijskih pristupa za ovu vrstu tumora i mnogi SOX geni su prepoznati kao obećavajući kandidati pri pronalaženju novih ciljnih mesta terapije.

Ključne reči: glioblastom, *SOX* geni, ciljna mesta terapije

Different roles of SOX genes in promotion of malignant behavior of glioblastoma cells

Danijela Drakulić

Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade

The presence of 20 *SOX* genes in human genome was identified and they are divided into eight distinct groups designated from A to H. *SOX* genes encode proteins that display properties of both architectural components of chromatin and classical transcription factors. SOX transcription factors have crucial roles during development, including blastocyst formation, gastrulation, germ layer formation, maintaining the pluripotency of stem cells, cell proliferation, sex determination, neurogenesis, gliogenesis, and pituitary development. In adult tissues, they are involved in regulation of cell survival, regeneration and homeostasis. On the other hand, numerous *SOX* genes are expressed in brain tumors and play crucial roles in their development and maintenance.

Glioblastoma (GBM), grade IV glioma tumor, is the most common, most aggressive, and deadliest brain tumor, with a median survival time of 15 months regardless of surgical resections, radio- and chemotherapy. Its initiation, progression, relapse and resistance to treatments are associated with glioma stem cells. GBMs contain different subsets of glioma stem cells characterized by high proliferation rate, self-renewal capacity and ability to differentiate into different cell types and a quiescent state of these cells protect them against chemotherapy and radiotherapy. Almost all *SOX* genes are expressed in GBM and play roles in induction, progression and maintenance of malignant phenotype of GBM, acting as oncogenes, tumor suppressors, or both, depending on the cellular context. They influence stemness, self-renewal, proliferation, viability, migration, invasion and sphere-forming capacity of glioma stem cells. Furthermore, SOX transcription factors contribute to the malignant phenotype of GBM by affecting proliferation, differentiation, viability, migration, invasion and apoptosis of GBM cells. *SOX* genes which function as oncogenes are usually associated with a poor prognosis and shorter survival. Also, roles of the *SOX2* and *SOX9* genes in the chemo- and radioresistance of this type of tumor are revealed.

Overall, understanding the molecular mechanisms underlying the GBM is crucial for the discovery of more efficient therapeutic approaches for this type of tumor and many *SOX* genes have been recognized as promising candidates in the examination of new therapeutic targets.

Keywords: glioblastoma, *SOX* genes, therapeutic targets

References:

1. Stevanovic, M., Kovacevic-Grujicic, N., Petrovic, I., Drakulic, D., Milivojevic, M., Mojsin, M. Crosstalk between SOX Genes and Long Non-Coding RNAs in Glioblastoma, Int J Mol Sci. 2023, 24(7), 6392. (https://doi.org/10.3390/ijms24076392)
2. Stojkovic, D., Drakulic, D., Dias, M.I., Zengin, G., Barros, L., Ivanov, M., Gašic, U., Rajcevic, N., Stevanovic, M., Ferreira, I.C.F.R., Sokovic, M. Phlomis fruticosa L. exerts in vitro antineurodegenerative and antioxidant activities and induces prooxidant effect in glioblastoma cell line, EXCLI J. 2022, 21, 387-399. (https://doi.org/10.17179/excli2021-4487)
3. Drakulic, D., Schwirtlich, M., Petrovic, I., Mojsin, M., Milivojevic, M., Kovacevic-Grujicic, N., Stevanovic, M. Current Opportunities for Targeting Dysregulated Neurodevelopmental Signaling Pathways in Glioblastoma, Cells. 2022, 11(16), 2530. (https://doi.org/10.3390/cells11162530)
4. Stevanovic, M., Kovacevic-Grujicic, N., Mojsin, M., Milivojevic, M., Drakulic, D. SOX transcription factors and glioma stem cells: Choosing between stemness and differentiation, World J Stem Cells. 2021, 13(10), 1417-1445. (https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i10.1417)
5. Marjanovic Vicentic, J., Drakulic, D., Garcia, I., Vukovic, V., Aldaz, P., Puskas, N., Nikolic, I., Tasic, G., Raicevic, S., Garros-Regulez, L., Sampron, N., Atkinson, M.J., Anastasov, N., Matheu, A., Stevanovic, M. SOX3 can promote the malignant behavior of glioblastoma cells, Cell Oncol (Dordr). 2019, 42(1), 41-54. (https://doi.org/10.1007/s13402-018-0405-5)

Učestalost sprovođenja pregleda za rano otkrivanje karcinoma kolorektuma u Srbiji

Bosiljka Đikanović[1,2], **Nataša Maksimović**[3], **Janko Janković**[1,2], **Nataša Todorović**[4], **Milutin Vračević**[4]

[1] Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; [2] Centar – Škola javnog zdravlja, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; [3] Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; [4] Crveni krst Srbije

Cilj: Rano otkrivanje karcinoma kolorektuma je veoma važno za uspešno lečenje i oporavak. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi učestalost sprovođenja redovnog FOBT testiranja i kolonoskopije među stanovnicima u Srbiji, u odnosu na njihove socijalno-demografske i ekonomske karakteristike.

Metod: Sekundarna analiza podataka iz studije preseka nacionalno reprezentativnog Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije sprovedenog 2019. godine, koje je obuhvatilo 13.178 stanovnika starijih od 15. godina, a na osnovu kojih je izvršena ekstrapolacija rezultata na celu populaciju. Osnovna (ishodna) varijabla bila je učestalost izvođenja FOBT testa i kolonoskopije (u toku poslednje 3, odnosno 5 godina), koja je metodama deskriptivne i inferencijalne statistike analizirana u odnosu na pol, uzrast, region, stepen obrazovanja, i prihode (mereno Indeksom blagostanja).

Rezultati: U Srbiji je 7.9% populacije starije od 15 godina sprovelo FOBT testiranje tokom poslednje tri godine, i to po 7.8% u grupama od 50 do 74 godine, i 75 godina i više, a nešto češće (8%) u populaciji od 15-49 godina. Kolonoskopski pregled je tokom poslednjih 5 godina sprovelo 4.8% stanovnika, pre više od 5 godina 2.8%, a nikada 92.4% stanovnika. Među populacijom od 75 godina i više kolonoskopiju je sprovelo 5% stanovnika, a nešto manje (4.9% i 4.7%) u dobnim grupama od 50 do 74 i 15 do 49 godina. Kada se posmatra starosna struktura osoba koje su uradile kolonoskopiju i FOBT test unutar poslednjih 5, odnosno 3 godine, više od polovine (50.4%, i 52.2%) su bile osobe od 15 do 49 godina. Svaki treći stanovnik koji je spoveo FOBT test bio je podvrgnut i kolonoskopiji (34.1%), dok je više od polovine stanovnika kojima je urađena kolonoskopija tokom poslednjih 5 godina (56.5%), uradilo i FOBT test tokom poslednje 3 godine. Koeficijent korelacije između FOBT testa i kolonoskopskog pregleda bio je umeren (0.459). Učestalost obe vrste pregleda tokom poslednje tri tj. pet godina je bila značajno veća kod muškaraca u odnosu na žene ($p<0.001$), u starosnoj grupi od 75 godina i više (5%, $p<0.001$). Kolonoskopija je bila neznatno češća kod visoko obrazovanih i srednje obrazovanih, u odnosu na stanovnike sa osnovnom školom (4.8% vs. 4.6%, $p<0.001$), i najviša kod stanovnika sa najvišim kvintilom prihoda domaćinstva (najbogatiji) (5%, $p<0.001$). Na-

suprot tome, FOBT test je najređe sprovođen među visokoobrazovanom populacijom (6.2%), u odnosu na one sa završenom srednjom ili osnovnom školom (8.4% i 7.8%).

Zaključak: Potrebno je aktivno promovisanje i informisanje o značaju ranog otkrivanja kolorektalnih karcinoma, a i razmotriti i primenu inovativnih metoda za otkrivanje visokorizičnih pojedinaca.

Značaj genetičkog testiranja na Lynch-ov sindrom: iskustva sa IORS-a

Importance of genetic testing for Lynch syndrome: experiences from IORS

Marija Đorđić Crnogorac, Valentina Karadžić, Ana Krivokuća

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Nasledni nepolipozni kolorektalni kancer (hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC) ili Lynch-ov sindrom (LS), kao najčešći tip naslednog kolorektalnog karcinoma, posledica je prisustva štetnih germinativnih mutacija u genima koji kodiraju proteine mismatch mehanizma (mismatch repair mechanism, MMR) popravke DNK, MLH1, MSH2, MSH6, i PMS2, kao i EPCAM. Osobe sa štetnim genetičkim varijantama u ovim genima imaju visoke životne rizike za obolevanje od kolorektalnog karcinoma, kao i povećan rizik za nastanak karcinoma endometrijuma i karcinoma jajnika. Ređe se u porodicama sa Lynch-ovim sindromom javljaju i karcinomi želuca, jetre, žučnih kanala, bubrega, urinarnog sistema, tankog creva i CNS-a.

Kriterijumi za testiranje na LS u porodici podrazumevaju nastanak kolorektalnog karcinoma ili karcinoma endometrijuma pre 50. godine, visoku učestalost slučajeva kolorektalnog karcinoma i karcinoma endometrijuma u porodici, pojavu drugih LS-karcinoma, pojavu višestrukih karcinoma kod pojedinca i prisustvo srodnika sa detektovanom MMR štetnom genskom varijantom. Osim toga, klinički parametri kolorektalnog karcinoma povezanog sa Lynch-ovim sindromom uključuju pojavu tumora na desnoj strani debelog creva, slabo diferenciran tumor sa mucinoznim karakteristikama, visoku mikrosatelitsku nestabilnost (MSI-H) i deficijenciju ekspresije MMR proteina (dMMR).

Od 2018. godine do oktobra 2024. godine u Genetičko savetovalište za nasledni kancer Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije upućeno je 127 pacijenata. Kriterijume za genetičko testiranje na Lynch-ov sindrom ispunilo je 118 osoba od kojih je do sada testirano 111. Metodom nove generacije sekvenciranja na MiSeq sistemu (Illumina) detektovano je 19 štetnih / verovatno štetnih genetičkih varijanti (klasa 5 i klasa 4) u MMR genima (19/111 – 17,2%), i to 11 varijanti u MLH1, 6 u MSH2 i 2 u MSH6 genu. Varijante nepoznatog kliničkog značaja (variant of uncertain significance, VUS) u MMR genima detektovane su kod 5 pacijenata.

Genetičko testiranje naslednog kolorektalnog karcinoma igra ključnu ulogu u ranom otkrivanju, prevenciji i personalizovanim strategijama lečenja. Identifikovanjem pojedinaca sa većim rizikom, zdravstveni radnici mogu primeniti proaktivne mere skrininga i modifikacije životnog stila, značajno smanjujući učestalost obolevanja i stopu smrtnosti. Štaviše, razumevanje

genetskih predispozicija omogućava informisano planiranje porodice i mogućnost ciljanih terapija.

Ključne reči: Lynch-ov sindrom, HNPCC, kolorektalni kancer, germinativne mutacije, genetičko testiranje

Literatura:

1. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2019; 20: 293–307. doi:10.1146/annurev-genom-083118-015406
2. Liu Q, Tan YQ. Advances in identification of susceptibility gene defects of hereditary colorectal cancer. J Cancer. 2019; 10(3): 643–653. doi:10.7150/jca.28542
3. Burke CA, Dallas S. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Colorectal. 2020.
4. Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic DMMR/MSI-H colorectal cancer. Front Oncol. 2019; 9(MAY): 1–8. doi:10.3389/fonc.2019.00396
5. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. J Clin Oncol. 2019; 37(4): 286–295. doi:10.1200/JCO.18.00283

BIOMARKERI U RADIOBIOLOGIJI - IZAZOVI I BUDUĆI PRAVCI

Nađa Grozdanić Stanisavljević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Radioterapija, važan alat u lečenju raka, suočava se sa stalnim izazovom između kontrole tumora i ublažavanjem neželjenih efekata na zdrava tkiva. Varijabilnost u individualnim odgovorima na zračenje ističe potrebu za prediktivnim biomarkerima koji mogu dovesti do personalizovane strategije lečenja. Potraga za takvim biomarkerima dovela je do različitih pristupa, od tradicionalnih funkcionalnih analiza do najsavremenijih „omiks" tehnologija.

Rani pokušaji predviđanja radiosenzitivnosti tumorskog ili normalnog tkiva fokusirali su se na in vitro testove, procenjujući krajnje tačke kao što su klonogeno preživljavanje, popravka oštećenja DNK i apoptoza u fibroblastima i limfocitima. Iako su ovi testovi pružili vredne uvide, njihova klinička korisnost je bila ograničena nedoslednostima i izazovima u standardizaciji. Pojava „omiks" tehnologija može pomoći u novoj eri otkrivanja biomarkera, omogućavajući istraživanje složenog molekularnog pejzaža koji leži u osnovi reakcija na zračenje.

Potpisi genske ekspresije, koji obuhvataju panele gena čiji nivoi ekspresije koreliraju sa kliničkim ishodima, pojavili su se kao obećavajući kandidati za predviđanje koristi od radioterapije. Indeks radiosenzitivnosti (RSI), potpis od 10 gena, opsežno je proučavan kod različitih vrsta tumora, pokazujući svoj potencijal za predviđanje odgovora na lečenje i vođenje prilagođavanja doze. Međutim, klinička primena ovih potpisa suočava se sa preprekama, uključujući potrebu za validacijom u prospektivnim ispitivanjima i razvoj standardizovanih, klinički izvodljivih analiza.

Odgovor na oštećenje DNK (DDR), složena mreža puteva koji detektuju i popravljaju oštećenja DNK, predstavlja još jedno polje interesovanja za otkrivanje biomarkera. Proteini uključeni u DDR, kao što su MRE11, ATM i NBN, istraženi su kao potencijalni prediktori ishoda radioterapije. Iako su uočene obećavajuće asocijacije, potrebna je dalja validacija da bi se utvrdila njihova klinička korisnost. Potencijalna uloga epigenetskih modifikacija, kao što su metilacija DNK i modifikacije histona, u uticaju na radiosenzitivnost dodatno usložnjava ovu oblast.

Pored genomike i transkriptomike, istraživanje proteoma, kinoma i metaboloma nudi dodatne puteve za otkrivanje biomarkera. Citokini, kao što su IL-6 i TGF-β1, učestvuju i u toksičnosti normalnog i tumorskog tkiva, ističući interakciju između imunog sistema i reakcija na zračenje. Integracija višestrukih „omiks" i podataka iz funkcionalnih testova sa kliničkim i dozimetrijskim parametrima u modele mašinskog učenja obećava razvoj preciznijih prediktivnih alata.

Projekat RadExIORSBoost, finansiran pozivom Evropske komisije HORIZON-WIDERA-2023-ACCESS-02 i implementiran na IORS-u u saradnji sa četiri drugih uglednih evropskih medicinskih i istraživačkih institucija, imaće za cilj razvoj i implementaciju institucionalne naučne strategije o radiobiologiji. Istraživaće individualnu radiosenzitivnost kroz profilisanje transkriptoma, apoptozu limfocita indukovanu zračenjem i merenje nivoa oštećenja DNK, sa primarnim ciljem dizajniranja visokokvalitetne kliničke studije za procenu individualne radiosenzitivnosti.

Budući pravci za istrživanje biomarkera u radiobiologiji leže u integraciji različitih biomarkera i kliničkih parametara i metodologija. Biološka validacija, uspostavljanje standardizovanih analiza i sprovođenje velikih, prospektivnih, biomarkerima vođenih ispitivanja su neophodni za prevođenje rezultata istraživanja u kliničku praksu. Krajnji cilj je korišćenje biomarkera za personalizaciju radioterapije, optimizaciju kontrole tumora uz minimiziranje toksičnosti i poboljšanje kliničkog ishoda i kvaliteta života pacijenata.

Ključne reči: biomarkeri, radioterapija, radiosenzitivnost, radiotoksičnost, oštećenje DNK

Biomarkers in Radiobiology - Challenges and Future Directions

Nađa Grozdanić Stanisavljević

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Radiotherapy, an essential tool in the cancer treatment, faces the persistent challenge of balancing tumor control with the mitigation of adverse effects on healthy tissues. The variability in individual responses to radiation highlights the critical need for predictive biomarkers that can guide personalized treatment strategies. The quest for such biomarkers led to diverse approaches ranging from traditional functional assays to cutting-edge 'omics' technologies.

Early attempts to predict tumor or normal tissue radiosensitivity focused on *in vitro* assays, assessing endpoints such as clonogenic survival, DNA damage repair, and apoptosis in fibroblasts and lymphocytes. While these assays offered valuable insights, their clinical utility has been limited by inconsistencies and challenges in standardization. The advent of high-throughput 'omics' technologies can assist in a new era of biomarker discovery, enabling the exploration of the complex molecular landscape underlying radiation responses.

Gene expression signatures, comprising panels of genes whose expression levels correlate with clinical outcomes, have emerged as

promising candidates for predicting radiotherapy benefit. The radiosensitivity index (RSI), a 10-gene signature, has been extensively studied across various tumor types, demonstrating its potential to predict treatment response and guide dose adjustments. However, the clinical implementation of these signatures faces hurdles, including the need for validation in prospective trials and the development of standardized, clinically feasible assays.

The DNA damage response (DDR), a complex network of pathways that sense and repair DNA damage, represents another field of interest for biomarker discovery. Proteins involved in the DDR, such as MRE11, ATM, and NBN, have been investigated as potential predictors of radiotherapy outcomes. While promising associations have been observed, further validation is required to establish their clinical utility. The potential role of epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone modifications, in influencing radiosensitivity adds another layer of complexity to the field.

Beyond genomics and transcriptomics, the exploration of the proteome, kinome, and metabolome offers additional paths for biomarker discovery. Cytokines, such as IL-6 and TGF-β1, have been implicated in both normal tissue toxicity and fatigue, highlighting the interplay between the immune system and radiation responses. The integration of multiple 'omics' and functional assay data with clinical and dosimetric parameters in machine learning models holds promise for developing more accurate predictive tools.

The RadExIORSBoost project, funded by the European Commission's HORIZON-WIDERA-2023-ACCESS-02 call and implemented at the IORS in collaboration with four other esteemed European medical and research institutions, will aim to develop and implement an institutional Scientific Strategy on radiobiology. It will investigate individual radiosensitivity through transcriptome profiling, radiation-induced lymphocyte apoptosis, and measurement of DNA damage levels, with the primary goal of designing a high-quality clinical study for individual radiosensitivity assessment.

The path forward for radiobiology biomarkers lies in the integration of diverse biomarkers and clinical data and methodologies. Biological validation, the establishment of standardized assays, and the conduct of large, prospective, biomarker-led trials are essential for translating research findings into clinical practice. The ultimate goal is to use biomarkers to personalize radiotherapy, optimizing tumor control while minimizing raditoxicity and improving patient outcomes and life quality.

Keywords: biomarkers, radiotherapy, radiosensitivity, radiotoxicity, DNA damage

References:

1. Bleaney CW, Abdelaal H, Reardon M, Anandadas C, Hoskin P, Choudhury A, et al. Clinical Biomarkers of Tumour Radiosensitivity and Predicting Benefit from Radiotherapy: A Systematic Review. Cancers. 2024 Jan; 16(10): 1942.
2. Forker LJ, Choudhury A, Kiltie AE. Biomarkers of Tumour Radiosensitivity and Predicting Benefit from Radiotherapy. Clinical Oncology. 2015 Oct 1; 27(10): 561–9.
3. Herskind C, Talbot CJ, Kerns SL, Veldwijk MR, Rosenstein BS, West CML. Radiogenomics: A systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity? Cancer Lett. 2016 Nov 1; 382(1): 95–109.
4. Kopčalić K, Matić IZ, Besu I, Stanković V, Bukumirić Z, Stanojković TP, et al. Circulating levels of IL-6 and TGF-β1 in patients with prostate cancer undergoing radiotherapy: associations with acute radiotoxicity and fatigue symptoms. BMC Cancer. 2022 Nov 11; 22(1): 1167.
5. Sørensen BS, Andreassen CN, Alsner J. Molecular Biomarkers in Radiation Oncology. In: Wenz F, editor. Radiation Oncology. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 1–20. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-52619-5_103-1

Savremena molekularna dijagnostika melanoma

Radmila Janković, Ana Damjanović Veličković, Nevena Tišma Miletić, Aleksandra Stanojević, Miodrag Vuković, Valentina Karadžić, Vanja Stevanović, Milena Čavić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Aktivirajuće mutacije u signalnom putu mitogenima aktiviranih proteina kinaza (MAPK), koji uključuje enzime RAS, RAF (BRAF, ARAF, MEK i ERK), dovode do konstitutivne aktivacije ovog signalnog puta. Aktivirajuća mutacija *BRAF* gena javlja se u približno 50% pacijenata sa melanomom. Do danas je opisano oko 300 *BRAF* mutacija, a najčešća je V600E (supstitucija valina glutaminskom kiselinom, i javlja se u 70–88% svih slučajeva. Identifikacija i karakterizacija *BRAF* mutacija dovela je do razvoja visoko specifičnih lekova koji su radikalno promenili lečenje melanoma.

Postoji više molekularno dijagnostičkih procedura za detekciju *BRAF* V600E mutacije, ali je generalna preporuka da se radi metodama zasnovanim na Real-Time PCR-u i po mogućnosti testovima odobrenim za kliničku upotrebu. Cobas BRAF V600 Mutation Test je jedan od prvih IVD testova odobrenih kao tzv. prateći dijagnostički test za primenu BRAF inhibitora. Ove metode karakteriše: visoka osetljivost, brzo dobijanje rezultata, niska stopa invalidnih rezultata**.**

Testiranje *BRAF* mutacije kod pacijenata sa metastatskim melanomom, deo je redovne molekularne dijagnostije na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) od januara 2017. Do sada je testirano 1800 pacijenata, a učestalost *BRAF* V600E mutacije je 51.5%. Vreme izdavanja rezultata je do 7 radnih dana, a procenat neuspelih analiza je manji od 0.1%. Obzirom na sve veću kliničku upotrebljivost tečne biopsije u solidnim tumorima, sledeći korak je molekularno profilisanje iz cirkulišuće tumorske DNK. Ova vsta testiranja zahteva osetljivije metode detekcije kao što su digitalni PCR ili NGS (Next Generation Sequencing), koje se već primenjuju na IORS-u. Analiza iz tečne biopsije omogućiće i pacijentima koji nemaju dostupan uzorak tkiva da dobiju odgovarajuću terapiju za svoj molekularni profil.

Ključne reči: Melanom, *BRAF* mutacija, Cobas BRAF V600 Mutation Test, tečna biopsija

Current molecular diagnostics in melanoma

Radmila Janković, Ana Damjanović Veličković, Nevena Tišma Miletić, Aleksandra Stanojević, Miodrag Vuković, Valentina Karadžić, Vanja Stevanović, Milena Čavić

Instutute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Activating mutations in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, which includes RAS, RAF (BRAF, ARAF, MEK and ERK) enzymes, lead to constitutive activation of this signaling pathway. Activating mutation of the BRAF gene occurs in approximately 50% of melanoma patients. To date, about 300 BRAF mutations have been described, and the most common is V600E (substitution of valine with glutamic acid, and occurs in 70–88% of all cases. The identification and characterization of BRAF mutations led to the development of highly specific drugs that radically changed the treatment of melanoma.

There are several molecular diagnostic procedures for the detection of BRAF V600E mutation, but the general recommendation is to use methods based on Real-Time PCR and preferably tests approved for clinical use. The Cobas BRAF V600 Mutation Test is one of the first IVD tests approved as a so-called accompanying diagnostic test for the use of BRAF inhibitors. These methods are characterized by: high sensitivity, skort turnarounds time, low rate of invalid results. BRAF mutation testing in patients with metastatic melanoma has been part of regular molecular diagnostics at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia (IORS) since January 2017. So far, 1800 patients have been tested, and the frequency of BRAF V600E mutation is 51.5%. The time for issuing the results is up to 7 working days, and the percentage of failed analyzes is less than 0.1%. Given the increasing clinical utility of liquid biopsy in solid tumors, the next step is molecular profiling from circulating tumor DNA. This analysis requires more sensitive detection methods such as digital PCR or NGS (Next Generation Sequencing), which are already applied at IORS. Liquid biopsy analysis will allow patients who do not have an available tissue sample to receive target therapy for their molecular profile.

Keywords: Melanoma, *BRAF* mutation, Cobas BRAF V600 Mutation Test, Liquid biopsy

Reference:

1. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v126–32.

2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of
3. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. Pigment Cell Melanoma Res. 2011; 24(5): 879–97.
4. Cheng L, Lopez-Bertran A, Massari F, MacLennan TG, Montironi R. Molecular testing for *BRAF* mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Modern Path. 2018; 31: 24-38.
5. De Mattos-Arruda L, Siravegna G. How to use liquid biopsies to treat patients with cancer. ESMO Open. 2021; 6(2): 100060.

Značaj NGS testiranja kod holangiokarcinoma

Radmila Janković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Holangiokarcinom (Cholangiocarcinoma-CCA), drugi najčešći karcinom jetre, obuhvata heterogenu grupu maligniteta žučnih kanala. Na osnovu anatomske lokacije, CCA se deli na intrahepatični CCA (iCCA), perihilarni CCA (pCCA) i distalni CCA (dCCA). Molekularna heterogenost CCA se odražava na sve podtipove. Karakteriše se genskim ateracijama u različitim signalnim putevima uključenim u regulaciju ćelijskog ciklusa, genomsku stabilnost i, posebno, epigenetsku modulaciju i remodeliranje hromatina.

Višestruke genske alteracije (GA) su identifikovane u CCA, a kod velikog broja pacijenata su detektovane targetabilne genske promene. Kao rezultat toga, pacijenti, u zavisnosti od svog molekularnog pofila, postaju kandidati za specifične ciljane terapije. Kako se povećavaju saznanja o molekularnim biomarkerima u CCA i raste broj ciljanih agenasa, genomsko profilisanje postaje sve važniji element koji dopunjuje CCA dijagnozu.

Na osnovu podataka iz literature, klinički značajne genetičke alteracije su identifikovane kod oko 50% pacijenata sa iCCA. Promene mogu uključivati tačkaste mutacije, amplifikacije gena i hromozomska preuređivanja koja mogu rezultirati fuzionim proteinima. Zbog različitih tipova GA, potrebne su različite metode testiranja da bi se iste identifikovale i uključuju NGS, IHC, fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) i tečnu biopsiju. Dostupnost NGS tehnika je omogućila identifikaciju i otkrivanje mnogih GA.

Tehnike kao što su IHC i FISH su jeftine, lako dostupne i brze za izvođenje. Međutim, iako su ove metode pogodne za detekciju specifičnih GA u uzorku, kao što su *HER2* ili *BRAF,* ne omogućavaju analizu više GA u jednom koraku i imaju ograničenu kliničku upotrebljivost za identifikaciju *FGFR2* GA. U cilju identifikacije svih targetabilnih alteracija, ESMO daje preporuku najvišeg reda za upotrebu NGS-a kod pacijenata sa CCA.

Ključne reči: holangiokarcinom, genetičke alteracije, NGS, ESMO preporuke

The Importance of NGS testing in cholangiocarcinoma

Radmila Janković

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Cholangiocarcinoma (CCA), the second most prevalent liver cancer, encompasses a heterogenous group of bile duct malignancies. Based on

the anatomical location, CCA is classified into intrahepatic CCA (iCCA), perihilar CCA (pCCA) and distal CCA (dCCA). The molecular heterogeneity of CCA reflects these differences. It displays genomic alterations in various pathways involved in cell cycle regulation, genomic stability and, notably, epigenetic modulation and chromatin remodelling.

Multiple genomic alterations (GAs) have been identified in CCA, and a high proportion of patients harbor a targetable gene mutation. As a result, eligible patients can receive targeted therapies for CCA, depending on their genomic profile. As data accumulate about molecular biomarkers in CCA and the number of targeted agents grows, genomic profiling will become an increasingly important element complementing CCA diagnosis.

Based on the literature, actionable genomic alterations have been identified in up to 50% of patients with iCCA. Alterations may include point mutations, gene amplifications, and chromosomal rearrangements that may result in fusion proteins. Because of the various different types of GAs, different testing methods are required to identify them, including NGS, IHC, fluorescent in situ hybridization (FISH), and liquid biopsy. The availability of NGS techniques has allowed for the identification and discovery of many GAs.

Techniques such as IHC and FISH are inexpensive, readily available, and quick to carry out. However, although these techniques are suited to the identification of a specific GAs in a sample, such as *HER2* or *BRAF*, they do not screen for multiple GAs and have limited clinical utility for identifying *FGFR2* GAs. Therefore, the use of NGS is recommended by ESMO to ensure assessment of all relevant targets.

Keywords: Cholangiocarcinoma, genomic alteration, NGS, ESMO recommendations

Reference:

1. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2024 Jul;35(7): 588–606. doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.005. Epub 2024 May 27. PMID: 38834388.
2. Simbolo M, Fassan M, Ruzzenente A, et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups. Oncotarget. 2014;5(9): 2839–2852.
3. Wardell CP, Fujita M, Yamada T, et al. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. J Hepatol. 2018; 68(5): 959–969.

4. Liu R, Rizzo S, Waliany S, Garmhausen MR, Pal N, Huang Z, et al. Systematic pan-cancer analysis of mutation-treatment interactions using large real-world clinicogenomics data. Nat Med 2022;28:1656–1661. Cristinziano G, Porru M, Lamberti D, Buglioni S, Rollo F, Amoreo CA, et al. FGFR2 fusion proteins drive oncogenic transformation of mouse liver
5. Organoids towards cholangiocarcinoma. J Hepatol 2021; 75: 351–362.

HNPCC, PREVENCIJA NASTANKA BOLESTI KOD ZDRAVIH NOSILACA MUTACIJA I TOK BOLESTI KOD OBOLELIH

Vladimir Jokić

Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Lynch sindrom (LS) je nasledni poremećaj odgovoran za rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma i drugih karcinoma.

U postavljanju dijagnoze LS najčešće se koriste Amsterdam i Bethesda klasifikacija. Po dokazu mutacija cijanih gena postoje jasne smernice o postupcima sa zdravim nisiocima mutacija i obolelim pacijentima.

Rizik od razvoja raka zavisi od gena koji je mutiran.

Osim kolorektalnog raka, Lynch sindrom povezuje se sa rizikom razvoja raka materice, jajnika, želuca, pankreasa. Ovi se karcinomi često dijagnostikuju pre 50 godine.

Kontrolni pregledi podrazumevaju kolonoskopske preglede svake godine ili svake druge godine počev u periodu između 20 i 25 godine. Kolonoskopija podrazumeva i biopsiju ili kompletno uklanjanje svih sumnjivih promena. Prevencija ginekoloških maligniteta sprovodi se redovnim ultrazvučnim pregledima. Karcinom jajnika i materice se tipično javlja posle četdesete godine te je savetovana preventivna histerektomija sa obostranim adneksektomijama.

Upotreba aspirina u prevenciji razvoja karcinoma kod osoba sa mutiranim genima dokazana je i nalazi se u svim aktulenim vodičima za lečenje.

Kod osoba kod kojih je došlo do razvoja karcinoma opseg hirurške resekcije zavisi od godina pacijenta, segmenta obolelog creva i pridruženih bolesti. Kod starijih osoba i osoba sa pridruženim bolestima mogu se izvoditi segmentne resekcije creva. U svim ostalim slučajevima savetuje se totalna kolektomija.

Ključne reči: Linč sindrom, kolorektalni, karcinom, resekcija, prevencija

HNPCC, PREVENTION OF THE ONSET OF THE DISEASE IN HEALTHY MUTATION CARRIERS AND THE COURSE OF THE DISEASE IN PATIENTS

Vladimir Jokic

Surgical Oncology Clinic, Institute of Oncology and Radiology of Serbia

Lynch syndrome (LS) is an inherited disorder responsible for the risk of developing colorectal cancer and other cancers.

In establishing the diagnosis of LS, the Amsterdam and Bethesda classifications are most often used. Upon proof of cyan gene mutations, there are clear guidelines on procedures with healthy mutation carriers and diseased patients.

The risk of developing cancer depends on the gene that is mutated.

In addition to colorectal cancer, Lynch syndrome is associated with the risk of developing cancer of the uterus, ovaries, stomach, and pancreas. These cancers are often diagnosed before the age of 50.

Control examinations include colonoscopy examinations every year or every other year starting between the ages of 20 and 25. Colonoscopy includes biopsy or complete removal of all suspicious changes. Prevention of gynecological malignancies is carried out by regular ultrasound examinations. Ovarian and uterine cancer typically occurs after the age of forty, and preventive hysterectomy with bilateral adnexectomies is advised.

The use of aspirin in the prevention of cancer development in people with mutated genes has been proven and is found in all current treatment guides.

In people who have developed cancer, the extent of surgical resection depends on the age of the patient, the segment of the affected intestine and associated diseases. Segmental bowel resections can be performed in elderly people and people with associated diseases. In all other cases, a total colectomy is advised.

Key words: Lynch syndrome, colorectal, cancer, resection, prevention

References:

1. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Adams MA, Dorn SD et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and management of Lynch syndrome. Gastroenterology 2015; 149: 777–782.
2. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet 2007; 44: 353–362.
3. Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013; 62: 812–823.
4. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ru¨ schoff J et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 261–268.
5. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, Mathews JD, Hopper JL, Drouet Y et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with Lynch syndrome: a meta-analysis. J Clin Oncol 2015; 33: 326–331.

RADIOTERAPIJA KOD PACIJENATA SA HPV POZITIVNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA

Nataša Jovanović Korda

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Humani papiloma virus (HPV) zavisni karcinom regije glave i vrata važan je prognostički parametar koji utiče na bolju prognozu i povoljne rezultate lečenja. Upravo zbog toga najbolji modaliteti lečenja, a posebno uloga adjuvantnog pristupa nakon hirurškog lečenja, kontinuirano su predmet velikog broja kliničkih ispitivanja. U cilju poboljšanja kvaliteta života i postizanja što boljih rezultata, klinička istraživanja su usmerena na deintenzifikaciju tretmana, minimalno invazivne hirurške tehnike, kao što je transoralna robotska hirurgija (TOR), a u zavisnosti od patohistoloških parametara prognoze primena adjuvantne terapije. Ukoliko postoje nepovoljni patohistološki parametri visokog rizika nakon hirurškog lečenja, pre svega nakon minimalno invazivne hirurgije i disekcije vrata, neophodno je sprovoditi adjuvantno lečenje, radioterapijom i konkomitantnom primenom hemioterapije. Najoptimalnija doza radioterapije, način frakcionisanja i uključivanje target volumena, kao i izbor režima hemioterapije, predmet su istraživanja.

Ključne reči: humani papiloma virus, orofarinks, radioterapija, transoralna hirurgija, hemioterapija, patohistološki faktori rizika

Reference:

1. RL Ferris, Y Flamand, GS Weinstein, et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311) J Clin Oncol, 40 (2022), pp. 138–149
2. CJ Tsai, SM McBride, N Riaz, et al. Evaluation of substantial reduction in elective radiotherapy dose and field in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy JAMA Oncol, 8 (2022), pp. 364–372
3. S Deschuymer, D Nevens, F Duprez, et al. Randomized clinical trial on reduction of radiotherapy dose to the elective neck in head and neck Qual Life Res, 30 (2021), pp. 117–127
4. Lee NY et al. Hypoxia-directed treatment of human papillomavirus–related oropharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2024
5. Jaconson RS, Oppelt P, Pipkorn P, et al. Long-term efficacy of risk-directed, de-escalated post-operative adjuvant therapy for surgically resec-

ted locally advanced, human papillomavirus-positive oropharynx squamous-cell carcinoma (HPV+ OPSCC): A non-randomized, multi-arm phase 2 trial. Presented at: 2024 ASTRO Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium; February 29-March 2, 2024; Phoenix, AZ. Abstract 14

VEZA IZMEĐU IZMENA NIVOA IL-6 I TGFβ1 U SERUMU I POJAVE RADIJACIONE TOKSIČNOSTI KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PROSTATE

Katarina Kopčalić[1], Ivana Matić[1], Tatjana Stanojković[1], Vesna Stanković[1], Marina Nikitović[1,2]

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

Radioterapija igra značajnu ulogu u multidisciplinarnom pristupu lečenju pacijenata sa karcinomom prostate. Međutim, neki od ovih pacijenata mogu razviti ozbiljne neželjene efekte nakon radioterapije koji negativno utiču na njihov kvalitet života. Radiotoksičnost se može manifestovati u donjem gastrointestinalnom (GI) traktu oštećenjem rektuma ili creva ili genitourinarnom (GU) traktu, izazivajući simptome usled oštećenja uretre, bešike ili prostate. Verovatnoća komplikacija u normalnom tkivu se povećava kako se isporučena doza zračenja povećava. Međutim, postoje pacijenti sa zadovoljavajućim dozimetrijskim parametrima koji razvijaju radijacionu toksičnostiobr nuto.

Predikcioni modeli koji uzimaju u obzir dodatne parametre za identifikaciju pacijenata koji su najosjetljiviji na razvoj toksičnosti mogu poslužiti kao suštinski faktor za personalizovanu radioterapiju. Glavni ciljevi su smanjenje morbiditeta ipo boljšanje kvaliteta života.

Promene nivoa citokina mogu biti povezane sa pojavom akutne gastrointestinalne i genitourinarne toksičnosti**.** Podaci iz literature ukazuju na povezanost brojnih citokina, kao što su TGFβ1 i IL-6 sa pojavom GI i GU toksičnosti. TGFβ1, koji proizvode endotelne i hematopoetske ćelije, kodiran je genom TGFB1. TGFβ1 kontroliše različite ćelijske procese, uključujući angiogenezu, diferencijaciju, imuni odgovor i embrionalni razvoj. Postoje dokazi da TGFβ1 stimuliše fibroblaste da generišu ekstracelularni matriks. Prema literaturi, IL-6 se smatra jednim od najvažnijih imunoloških markera za predviđanje toksičnosti normalnih tkiva izazvane radioterapijom. Povećane koncentracije IL-6 u serumu tokom radioterapije su značajno povezane sa višim stepenom akutne genitourinarne toksičnosti. Pretpostavlja se da viši nivoi IL-6 doprinose agresivnijem tumoru i otpornosti na lečenje. Stoga, terapeutska modulacija ovog citokina može poboljšati osetljivost tumora na radioterapiju.

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije sprovedena je prospektivna kohortna studija pacijenata sa karcinomom prostate lečenih radioterapijom (radikalnom i postoperativnom), bez prethodne hormonske terapije. Određivan je nivo koncentracije citokina u serumu pacijenata pre lečenja, nekoliko puta tokom lečenja i mesec dana nakon lečenja radioterapijom.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je rasvetljavanje povezanosti promene nivoa citokina u serumu i razvoja akutne radijacione toksičnosti. Nivoi citokina u serumu se određivani su Elisa testom, dok je akutna toksičnost zračenja ocenjivana pomoću RTOG/EORTG skale.

Može se zaključiti da su terapija zračenjem, razvoj inflamatornog procesa i pojava toksičnosti zračenja povezani. Međutim, neophodna su dalja istraživanja u cilju adekvatne stratifikacije pacijenata za razvoj individualizovanog pristupa radioterapiji.

Ključne reči: Karcinom prostate, inflamatorni biomarkeri, citokini, akutna radijaciona toksičnost

THE CORRELATION BETWEEN CHANGES IN THE LEVELS OF IL-6 AND TGF-B1 IN SERUM AND THE OCCURRENCE OF RADIATION TOXICITY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Katarina Kopčalić[1], Ivana Matić[1], Tatjana Stanojković[1], Vesna Stanković[1], Marina Nikitović[1,2]

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

Radiotherapy plays a significant role in the multidisciplinary approach to treating prostate cancer patients. However, some of these patients may develop severe adverse effects after receiving radiotherapy that negatively affect their quality of life. Radiotoxicity may manifest in the lower gastrointestinal (GI) tract by damaging the rectum or bowel, or genitourinary (GU) tract, causing symptoms due to urethral, bladder or prostate damage. The probability of complications in normal tissue increases as the delivered radiation dose is increased. However, there are patients with satisfactory dosimetric parameters who develop radiation toxicity and vice versa.

Prediction models that take into account additional parameters to identify patients most susceptible for developing toxicity may serve as essential factor toward a personalized radiotherapy. The main objectives are the morbidity reduction and life-quality improvement.

Changes in the cytokines levels could also be connected with the occurrence of acute gastrointestinal and genitourinary toxicity. Literature data indicate the association of numerous cytokines, such as TGFβ1 and IL-6 with the appearing of GI and GU toxicity. TGFβ1, which is produced by endothelial and hematopoietic cells, is encoded by the *TGFB1* gene. TGFβ1 controls a variety of cell processes, including angiogenesis, differentiation, immune response, and embryonic development. There is proof

that TGFβ1 stimulates fibroblasts to generate extracellular matrix. According to the literature, IL-6 is regarded as one of the most important immune markers for predicting the radiotherapy-induced toxicity of normal tissues. Increased IL-6 concentrations in the serum during radiotherapy are significantly linked to higher degree of acute genitourinary toxicity. It is supposed that higher levels of IL-6 contribute to a more aggressive tumor and treatment resistance. Therefore, therapeutic modulation of this cytokine may improve the tumor radiotherapy sensitivity.

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

It can be concluded that the radiation therapy, the development of an inflammatory process, and the occurrence of radiation toxicity are all related. However, further research with the aim of adequate stratification of patients for the development of an individualized approach to radiotherapy is required.

Keywords: prostate cancer, inflammatory biomarkers, cytokines, acute radiation toxicity

References:

1. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. CA Cancer J Clin. 2021; 71(5): 437–54
2. Massi MC, Gasperoni F, Ieva F, Paganoni AM, Zunino P, Manzoni A, et al. A Deep Learning Approach Validates Genetic Risk Factors for Late Toxicity After Prostate Cancer Radiotherapy in a REQUITE Multi-National Cohort. Front Oncol. 2020; 10: 541281.
3. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl J Med. 2000 May;342(18):1350-8.
4. Kopalic K, Matic IZ, Besu I, Stankovic V, Bukumiric Z, Stanojkovic TP, et al. Circulating levels of IL-6 and TGF-β1 in patients with prostate cancer undergoing radiotherapy: associations with acute radiotoxicity and fatigue symptoms. BMC Cancer. 2022 Nov; 22 (1): 1167.
5. Wu CT, Chen MF, Chen WC, Hsieh CC. The role of IL-6 in the radiation response of prostate cancer. Radiat Oncol. 2013 Jun; 8: 159.

Genetičko testiranje u naslednom karcinomu dojke, iskustva sa Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije

Ana Krivokuća, Marija Đorđić Crnogorac, Valentina Karadžić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, 11 000 Beograd

Nasledni karcinom dojke čini 5–10% svih slučajeva ove bolesti i na njega se može posumnjati ukoliko postoji veliki broj slučajeva karcinoma u porodici (dojke i/ili jajnika), ukoliko se bolest javi ranije u životu (pre 50. godine), ukoliko su prisutni višestruki primarni tumori kod iste osobe (karcinom dojke i karcinom jajnika), kao i ukoliko postoje bilateralni ili multifokalni karcinomi. Od kraja 20. veka, kada su otkriveni geni *BRCA1* i *BRCA2*, postalo je jasno da će genetičko testiranje promeniti način na koji se klinička medicina primenjuje, jer 20–30% naslednih karcinoma dojke nosi štetnu mutaciju u ovim tumor supresornim genima koji nose visoke rizike za karcinome dojke i jajnika. Nedavni napredak u oblasti genetike doveo je do boljeg razumevanja naslednih kancerskih sindroma i bacio svetlo na veći broj genetičkih varijacija koje nose niži rizik za obolevanje. Osim *BRCA* gena, drugi geni visokog rizika povezani sa naslednim karcinomom dojke (životni rizik 40–85%), su *PALB2, TP53, PTEN i CDH1.* Mutacije u genima srednjeg rizika povećavaju verovatnoću za razvoj karcinoma dojke (20–40%), ali su retke, sa specifičnošću manjom od 0,6% u opštoj populaciji. Geni srednjeg rizika uključuju *CHEK2, BRIP1, RAD51C, XRCC2, NBS1, RAD50, MRE11 i BARD1.* Osim definisanja nasledne predispozicije, genetičko testiranje je otvorilo vrata preciznoj medicini i individualizovanom pristupu u lečenju raka. Godine 2005. je prijavljeno da PARP inhibitori u kombinaciji sa BRCA-deficitarnim ćelijama izazivaju smrt ćelija putem sintetičke letalnosti, što ih čini savršenim kandidatima za ciljane terapije karcinoma. Pored neposredne kliničke implikacije genetičkog testiranja u smislu procene rizika i selekcije terapije, određivanje mutacija specifičnih za populaciju je važno sa istraživačkog stanovišta jer mutacije utiču na varijabilnost u populacijama i time omogućavaju evolutivne promene.

Od maja 2016. godine, NGS metodom u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, testirano je 1375 pacijenata sa sumnjom na nasledni karcinom dojke i jajnika na prisustvo mutacija u panelu od 19 gena (preporučenih od strane NCCN). NGS je izveden na MiSeq aparatu (Illumina), a klinička klasifikacija otkrivenih varijanti je urađena putem Illumina Variant Interpreter softvera (Illumina) i Geneticist Assistant (Soft Genetics). Otkrivene varijacije su anotirane prema preporučenim bazama podataka i dostupnoj objavljenoj literaturi prateći ACMG smernice. Kao što se očekivalo, većina patogenih mutacija je pronađena u poznatim genima *BRCA1 (6.8%), BRCA2* (4.1%), *CHEK2* (3.4%) i *PALB2* (2,8%). Međutim, patogene mutacije su takođe otkri-

vene u *ATM* (0.9%), *NBN* (0.1%), *PTEN* (0.1%), *BRIP1* (0,4%) i *TP53* (0,4%). Varijante neklasifikovanog značaja (VUS) su otkrivene u genima *BRCA1, BRCA2, ATM, PMS2, NBN i PALB2.*

Nove genomske tehnologije su učinile genetičko testiranje pristupačnijim i dostupnijim zemljama u razvoju. Naši rezultati pokazuju važnost testiranja šireg panela gena, kako u smislu definisanja nasledne predispozicije, tako i u pronalaženju pacijenata koji će imati koristi od novih ciljanih terapija. Bez obzira na vrstu genetičkog testa, važno je obezbediti adekvatan genetički savet. Pre-test savetovanje uključuje analizu porodičnog stabla i procenu rizika za postojanje mutacija, kao i odluku o potrebi testa. Nakon testa, rezultati se analiziraju i pacijentu se objašnjavaju detektovane genetičke promene i njihove implikacije za njega i porodicu. Brz napredak u molekularnoj genetici zahteva praćenje najnovijih preporuka i naučnih otkrića kako bi se osigurala pravilna primena genetičkog testiranja u onkološkoj praksi.

Ključne reči: *BRCA* geni, panelno genetičko testiranje, genetičko savetovanje, nasledni karcinom dojke

Genetic testing in hereditary breast cancer, experiences from the Institute for Oncology and Radiology of Serbia (IORS)

Ana Krivokuća, Marija Đorđić Crnogorac, Valentina Karadžić

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, 11 000 Belgrade

Hereditary breast cancer accounts for 5–10% of all cases and can be suspected if there are numerous cases of cancer in the family (breast and/or ovarian), if the disease occurs early in life (before age 50), if there are multiple primary tumors in the same person (breast and ovarian cancer), or if there are bilateral or multifocal carcinomas. Since the late 20th century, when the *BRCA1* and *BRCA2* genes were discovered, it has become clear that genetic testing will change the way clinical medicine is practiced, as 20-30% of hereditary breast cancers carry a harmful mutation in these tumor suppressor genes, which carry high risks for breast and ovarian cancers. Recent advances in genetics have led to a better understanding of hereditary cancer syndromes and shed light on a larger number of genetic variations with lower cancer risk. In addition to *BRCA* genes, other high-risk genes associated with hereditary breast cancer (lifetime risk 40–85%) include *PALB2, TP53, PTEN*, and *CDH1*. Mutations in moderate-risk genes increase the likelihood of developing breast cancer (20–

40%) but are rare, with a prevalence of less than 0.6% in the general population. Moderate-risk genes include *CHEK2, BRIP1, RAD51C, XRCC2, NBS1, RAD50, MRE11,* and *BARD1*. Beyond defining hereditary predisposition, genetic testing has opened the door to precision medicine and individualized cancer treatment. In 2005, it was reported that PARP inhibitors combined with BRCA-deficient cells induce cell death through synthetic lethality, making them ideal candidates for targeted cancer therapies. Besides the immediate clinical implications of genetic testing in terms of risk assessment and therapy selection, determining population-specific mutations is important from a research standpoint because mutations affect population variability, thus enabling evolutionary changes.

Since May 2016, using NGS at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia, 1375 suspected hereditary breast cancer patients have been tested for mutations in a panel of 19 genes (recommended by NCCN). NGS was performed on the MiSeq platform (Illumina), and the clinical classification of detected variants was done using Illumina Variant Interpreter software (Illumina) and Geneticist Assistant (Soft Genetics). The detected variations were annotated according to recommended databases and available published literature following ACMG guidelines. As expected, most pathogenic mutations were found in the well-known genes *BRCA1* (6.8%), *BRCA2* (4.1%), *CHEK2* (3.4%) and *PALB2* (2,8%). However, pathogenic mutations were also detected in *ATM* (0.9%), *NBN* (0.1%), *PTEN* (0.1%), *BRIP1* (0,4%) and *TP53* (0,4%). Variants of uncertain significance (VUS) were detected in *BRCA1, BRCA2, ATM, PMS2, NBN*, and *PALB2*.

New genomic technologies have made genetic testing more affordable and accessible to developing countries. Our results highlight the importance of broader gene panel testing both in terms of defining hereditary predisposition and finding patients who will benefit from new targeted therapies. Regardless of the type of genetic test, it is crucial to provide proper genetic counseling. Pre-test counseling includes family tree analysis and risk assessment for mutations, as well as decisions about the need for testing. After the test, results are analyzed, and patients are informed about the detected genetic changes and their implications for themselves and their families. The rapid advancement of molecular genetics requires staying up-to-date with the latest recommendations and scientific discoveries to ensure the proper application of genetic testing in oncology practice.

Keywords: *BRCA* genes, panel genetic testing, genetic counseling, hereditary breast cancer

References

1. Krivokuca , A., Mihajlovic, M., Susnjar, S., Bozovic Spasojevic, I., Minic, I., Popovic, L., Brankovic-Magic M. (2021). Mutational profile of hereditary breast and ovarian cancer – Establishing genetic testing guidelines in a developing country. Current Problems in Cancer. 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2021.100767
2. Gadzicki, D., Evans, D. G., Harris, H., Julian-Reynier, C., Nippert, I., Schmidtke, J., Tibben, A., van Asperen, C. J., & Schlegelberger, B. (2011). Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. Journal of community genetics, 2(2), 53–69
3. Manahan, E. R., Kuerer, H. M., Sebastian, M., Hughes, K. S., Boughey, J. C., Euhus, D. M., Boolbol, S. K., & Taylor, W. A. (2019). Consensus Guidelines on Genetic` Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. Annals of surgical oncology, 26(10), 3025–3031.
4. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, ovarian and pancreatic (Version 1.2024).
5. Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Sessa, C., Balmana, J., Cardoso, M. J., Gilbert, F., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee (2016). Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 27(suppl 5), v103–v110.

PARTNERSTVO ZA BRZI RAST NAUČNE IZVRSNOSTI KA INDIVIDUALNOM PREDVIĐANJU RADIOSENZITIVNOSTI PODIZANJEM LESTVICE U PRENOSU ZNANJA, UMREŽAVANJU I TEHNOLOŠKIM INOVACIJAMA U RADIOBIOLOGIJI – RADEXIORSBOOST 101158832

Ivana Matić[1], Tatjana Stanojković[1], Nina Petrović[2,1], Marina Nikitović[1,3], Marlon Veldwijk[4], Christopher Talbot[5], Siegfried Knasmüller[6], Maja Čemažar[7]

[1] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija; [2] Institut za nuklearne nauke "VINČA", Univerzitet u Beogradu, Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Beograd, Srbija; [3] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija; [4] Medicinski fakultet u Manhajmu, Univerzitetski medicinski centar Manhajm, Univerzitet u Hajdelbergu, Nemačka; [5] Centar za istraživanje raka u Lesteru, Odeljenje za genetiku i genomsku biologiju, Univerzitet u Lesteru, Ujedinjeno Kraljevstvo; [6] Centar za istraživanje raka, Medicinski univerzitet u Beču, Beč, Austrija; [7] Institut za onkologiju Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Radioterapija predstavlja najefikasniji vid terapije za približno trećinu pacijenata sa lokalizovanim rakom prostate. Prilikom zračenja malignog tumora, određenu dozu zračenja će ipak primiti i okolno, netransformisano tkivo, što može da dovede do pojave akutnih i kasnih neželjenih efekata. Kod 5–10% pacijenata koji primaju radioterapiju može da dože do pojave ozbiljnih neželjenih efektata. Fizički, individualni i klinički faktori, kao i brojni biološki faktori, uključujući genetičke i epigenetičke faktore svakog pojedinca, mogu uticati na pojavu radijacione toksičnosti normalnog tkiva. Stoga je u oblasti radijacione onkologije i radiobiologije od izuzetnog značaja je da se pronađu novi biomarkeri povezani sa individualnom radiosenzitivnošću normalnog tkiva i da se omogući predviđanje rizika za nastanak neželjenih efekata zračenja za svakog pacijenta i individualna optimizacija radioterapije s ciljem povećanja efikasnosti radioterapije i dugoročnog poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

Projekat RadExIORSBoost ima za cilj da ispita kombinaciju nekoliko potencijalnih bioloških prediktora neželjenih efekata radioterapije: promene profila gena i mikroRNK u mononuklearnim ćelijama periferne krvi pacijenata sa rakom prostate uzrokovane zračenjem i funkcionalne testove za određivanje radiosenzitivnosti limfocita (zračenjem uzrokovana apoptoza limfocita, kao i komet test i određivanje γ-H2AX protočnom citometrijom za procenu zračenjem indukovanog oštećenja DNK i kapaciteta popravke oštećenja). Kako bi pokušao da pronađe novo rešenje ovog izazova u savremenoj radiobiologiji, istraživački tim iz Instituta za onkologiju i radiologiju

Srbije (IORS) je uspostavio partnerstvo sa četiri prestižne evropske istraživačke institucije: Medicinskim fakultetom u Manhajmu u okviru Univerziteta u Hajdelbergu u Nemačkoj (UHEI), Univerzitetom u Lesteru (ULEIC) u Ujedinjenom Kraljevstvu, Medicinskim univerzitetom u Beču u Austriji (MUW) i Institutom za onkologiju Ljubljana u Sloveniji (OI LJUBLJANA). Stvaranje multidisciplinarne mreže naučnika u okviru Horizon Europe Twinning RadExIORSBoost projekta značajno će povećati naučnu izvrsnost, vidljivost i inovativni kapacitet u oblasti radiobiologije u IORS-u i uspostaviti čvrstu naučno-istraživačku vezu sa partnerskim institucijama u cilju rasta naučne izvrsnosti, kako bi se IORS približio vrhunskim naučnim institucijama na evropskom i međunarodnom nivou.

Glavni ciljevi projekta RadExIORSBoost su: razvoj i implementacija naučne strategije razvoja radiobiologije u institutu, ispitivanje i dalji razvoj bioloških prediktora radiosenzitivnosti normalnog tkiva, podizanje naučnog kapaciteta istraživača iz IORS-a i partnerskih institucija posredstvom sveobuhvatnog programa obuke, kao i unapređenje administrativnih i istraživačkih upravljačkih veština osoblja IORS-a. Saradnja na istraživanju će omogućiti razmenu i prenos najsavremenijih znanja i metoda u oblasti radiobilogije u cilju efikasne primene sekvenciranja RNK i funkcionalnih testova za određivanje osetljivosti ćelija na zračenje, kao i primenu bioinformatike i prediktivnih modela zasnovanih na mašinskom učenju za akutnu i kasnu radijacionu toksičnost. Realizacija istraživanja će dovesti do značajnih novih saznanja u oblasti radiobiologije.

Primenom multidisciplinarnog pristupa sistemske biologije projekat RadExIORSBoost može doprineti naporima naučne zajednice da se otkriju novi biomarkeri i uspostave efikasni modeli za predviđanje individualne radiosenzitivnosti kod pacijenata sa malignim bolestima. Očekuje se da će realizacija projektnih aktivnosti doprineti boljem razumevanju molekularnih mehanizama odgovornih za nastanak radijacione toksičnosti i omogućiti postavljanje polaznih osnova za dizajn kliničke studije za validaciju biomarkera i uspostavljanje personalizovanog pristupa u radioterapiji u budućnosti.

Ključne reči: radioterapija, rak prostate, individualna radiosenzitivnost, prediktivni modeli, razmena znanja i metodoloških pristupa

TWINNING TO SKYROCKET SCIENTIFIC EXCELLENCE TOWARDS INDIVIDUAL RADIOSENSITIVITY PREDICTION BY RAISING THE BAR IN KNOWLEDGE TRANSFER, NETWORKING, AND TECHNOLOGICAL INNOVATION IN RADIOBIOLOGY - RADEXIORSBOOST 101158832

Ivana Matić[1], Tatjana Stanojković[1], Nina Petrović[2,1], Marina Nikitović[1,3], Marlon Veldwijk[4], Christopher Talbot[5], Siegfried Knasmüller[6], Maja Čemažar[7]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; [2] „VINČA“ Institute of Nuclear Sciences-National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [3] Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [4] Medical Faculty Mannheim, University Medical Centre Mannheim, Heidelberg University, Germany; [5] Leicester Cancer Research Centre, Department of Genetics and Genome Biology, University of Leicester, United Kingdom; [6] Center for Cancer Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; [7] Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Radiotherapy is the most effective treatment for approximately 30% of patients with localized prostate cancer. During malignant tumor irradiation, the surrounding, normal tissue will receive the radiation as well, causing acute and late adverse effects. However, between 5–10% of patients receiving radiotherapy will develop severe side effects. Normal tissue radiotoxicity is influenced by physical, individual, and clinical factors, in addition to numerous biological factors, including the genetic and epigenetic background of each individual. In the field of radiation oncology and radiobiology, there is a crucial need to identify novel biomarkers associated with individual radiosensitivity and to provide the ability to predict the risk of developing radiation-induced adverse effects for each patient and individual optimization of radiotherapy in order to increase the efficiency of radiotherapy and long-term enhancement of the patient's quality-of-life.

The RadExIORSBoost project aims to explore a combination of several potential biological predictors of radiotherapy side effects: radiation-induced changes of transcriptome and miRNome profiles in peripheral blood mononuclear cells derived from prostate cancer patients and functional assays for measuring lymphocyte radiosensitivity (the radiation-induced apoptosis of lymphocytes, single cell alkaline comet assay and γ-H2AX flow cytometric assay for assessment of radiation-induced DNA damage levels and repair capacity). To address this research challenge, team from Institute for Oncology and Radiology of Serbia (IORS) established a partnership with four top-class leading European research institutions: Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany (UHEI), University of Leicester (ULEIC), United Kingdom, Medical University of Vienna (MUW), Austria, and Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia (OI LJUBLJANA). The creation of a multidisciplinary scientific network within Horizon Europe Twinning RadExIORSBoost project will significantly increase scientific excellence, visibility, and innovation capacity in the field of radiobiology at IORS and enhance networking for excellence with partner institutions, to advance IORS to the competitive edge at European and international level. The main objectives of the RadExIORSBoost project are: to develop and implement institutional scientific strategy on radiobiology,

to examine and further develop biological predictors of patients' individual normal tissue radiosensitivity, to raise the research capacity of researchers from IORS and partner institutions by realizing a comprehensive training programme, and to strengthen administrative and research management skills of IORS staff. Collaboration on the specific research project will enable the sharing and transfer of state-of-the-art knowledge and skills for effective implementation of RNA sequencing and functional assays for cell radiosensitivity measurement using bioinformatics and machine learning-based predictive models for acute and late radiotoxicity. The multidisciplinary systems biology approach in the RadExIORSBoost project may contribute to scientific efforts to identify biological factors and establish efficient models for the prediction of individual radiosensitivity in cancer patients. Realization of the project activities may enhance understanding of molecular mechanisms underlying radiotoxicity and add new knowledge to design high-quality clinical study for biomarker validation and establish a personalized radiotherapy approach in the future.

Keywords: radiotherapy, prostate cancer, individual radiosensitivity, predictive models, knowledge and methodology transfer

References

1. Herskind C, Talbot CJ, Kerns SL, Veldwijk MR, Rosenstein BS, West CM. Radiogenomics: A systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity? Cancer Lett. 2016; 382(1): 95–109.
2. Talbot CJ, Veldwijk MR, Azria D, Batini C, Bierbaum M, Brengues M, Chang-Claude J, Johnson K, Keller A, Smith S, Sperk E, Symonds RP, Wenz F, West CML, Herskind C, Bourgier C. Multi-centre technical evaluation of the radiation-induced lymphocyte apoptosis assay as a predictive test for radiotherapy toxicity. Clin Transl Radiat Oncol. 2019; 18: 1–8.
3. Veldwijk MR, Seibold P, Botma A, Helmbold I, Sperk E, Giordano FA, Gürth N, Kirchner A, Behrens S, Wenz F, Chang-Claude J, Herskind C. Association of $CD4^+$ Radiation-Induced Lymphocyte Apoptosis with Fibrosis and Telangiectasia after Radiotherapy in 272 Breast Cancer Patients with >10-Year Follow-up. Clin Cancer Res. 2019; 25(2): 562–72.
4. Moreno-Villanueva M, Zhang Y, Feiveson A, Mistretta B, Pan Y, Chatterjee S, Wu W, Clanton R, Nelman-Gonzalez M, Krieger S, Gunaratne P, Crucian B, Wu H. Single-Cell RNA-Sequencing Identifies Activation of TP53 and STAT1 Pathways in Human T Lymphocyte Subpopulations in Response to Ex Vivo Radiation Exposure. Int J Mol Sci. 2019; 20(9): 2316.
5. Cui S, Hope A, Dilling TJ, Dawson LA, Ten Haken R, El Naqa I. Artificial Intelligence for Outcome Modeling in Radiotherapy. Semin Radiat Oncol. 2022 Oct;32(4):351-364. doi: 10.1016/j.semradonc.2022.06.005.

Novine u Nacionalnom vodiču za prevenciju, dijagnostiku i lečenje melanoma – sistemska terapija

Suzana Matković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Paradigma lečenja inoperabilnog, lokalno uznapredovalog i/ili metastatskog melanoma revoluacionarno je izmenjena od 2011.godine otkrićem novih lekova uključujući imuno i target (ciljanu) terapiju. U daljim godinama primena ovih novih, efikasnijih terapija, a pre svega imunoterapije omogućila je da gotovo polovina obolelih živi 5 i više godina, za razliku od prethodnog perioda kada je u lečenju primenjivana hemioterapija i kada je petogodišnje preživljavanje bilo manje od 5%.

Identifikacija somatskih mutacija udruženih sa progresijom melanoma, omogućila je razvoj terapijskih strategija koje deluju na važne intraćelijske signalne puteve. Odobrene kombinacije lekova u okviru target terapije – BRAF i MEK inhibitori, obuhvataju tri kombincije i to: vemurafenib+kobimetinib, dabrafenib+trametinib i enkorafenib+binimetinib.

Revolucionarni pomak u lečenju mnogih malignih tumora, a posebno melanoma načinjen je uvođenjem imunoterapije inhibitorima kontrolnih tačaka čiji je cilj aktivacija sopstvenog imunskog sistema i uništenje svake ćelije melanoma. Najznačajniji u toj grupi lekova su monoklonska antitela koja blokiraju kontrolne tačke imunskog sistema, CTLA-4 molekul na T limfocitima, receptora programirane ćelijske smrti – PD-1 i njihovih liganda – PD-L1. Ipilimumab, pembrolizumab i nivolumab značajno su poboljšali terapijske ishode i preživljavanje obolelih, što se posebno odnosi na kombinaciju imunoonkoloških lekova antiCTLA-4 i anti-PD1 (ipilimumab+nivolumab i novija kombinacija nivolumab + relatlimab).

Dugotrajna praćenja ishoda i bezbednosti u okviru kliničkih studija faze III (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006, Checkmate-066, Checkmate-067 itd.) zahvaljujući čijim rezultatima su navedenih lekovi i pozicionirani u terapijskim vodičima sa najvišim nivoom naučnih dokaza dovode i do određenih promena u preporukama pri izboru prve linije terapije metastatske bolesti, pre svega BRAF mutiranog melanoma. Za razliku od 2018.godine kada još uvek nije bilo jasno definisanih propruka za izbor prve linije terapije BRAF mutiranog melanoma, od 2019.godine u vodičima Evropskog udruženja medikalnih onkologa (ESMO) i Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN) preferirajuća terapijska opcija lečenja BRAF mutiranog melanoma je imunoterapija, pre svega kombinacija antiCTLA-4+antiPD-1 ili mono terapija anti PD-1 lekovima kod svih obolelih kod kojih nema kontraindikacija za primenu imunoterapije. Primena target terapije ostaje u okviru drugih preporučenih terapijskih opcija, međutim i dalje ostaje kao

terapija izbora za određen broj obolelih kod kojih je potrebno postići brz terapijski odgovor i kontrolu simptoma bolesti. Tzv.„debakling“ tumora može imati uticaja ne samo na palijaciju simptoma već može da učini pacijenta pogodnim za dalje lečenje imunoterapijom.

Uticaj na izbor prve linije terapije metastatske bolesti ima i pomeranje target i imunoterapije u ranije faze bolesti, odnosno u adjuvantno lečenje resektabilnog stadijuma IIB, IIC, III i IV.

Odluku o prvoj liniji lečenja metastatske bolesti treba doneti uzevši u obzir BRAF mutacioni status, koja je terapija primenjena u adjuvantnom lečenju, kao i vreme prvog relapsa bolesti.

Ključne reči: melanom, metastaze, imunterapija, ciljana terapija, terapijski vodiči

National guidelines for melanoma prevention, diagnosis and treatment update – systemic therapy

Suzana Matkovic

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

The paradigm of treating inoperable, locally advanced and/or metastatic melanoma has been revolutionized since 2011 with the discovery of new drugs including immuno and target therapy. In later years, the use of these new, more effective therapies, especially immunotherapy, made it possible for almost half of the patients to live for 5 years or more, in contrast to the previous period when chemotherapy was used in the treatment and when the five-year survival rate was less than 5%.

The identification of somatic mutations associated with melanoma progression has enabled the development of therapeutic strategies that act on important intracellular signaling pathways. Approved drug combinations within target therapy - BRAF and MEK inhibitors, include three combinations: vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib and encorafenib+binimetinib.

A revolutionary breakthrough in the treatment of many malignant tumors, especially melanoma, was made by the introduction of immunotherapy with checkpoint inhibitors, the goal of which is to activate own immune system and destroy melanoma cell. The most important in that group of drugs are monoclonal antibodies, “check-point” inhibitors, the CTLA-4 molecule on T lymphocytes, the receptor of programmed cell death - PD-1 and their ligands - PD-L1. Ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab significantly improved therapeutic outcomes and patient survival, which

is especially true for the combination of anti-CTLA-4 and anti-PD1 immuno-oncology drugs (ipilimumab+nivolumab and the newer combination of nivolumab + relatlimab). Long-term follow-up of outcomes and safety within phase III clinical trials (KEYNOTE 001, KEYNOTE 006, Checkmate-066, Checkmate-067, etc.) thanks to the results of which the listed drugs and positioned in therapeutic guidelines with the highest level of scientific evidence also lead to certain changes in recommendations when choosing the first line of therapy for metastatic disease, primarily BRAF mutated melanoma.

Unlike in 2018, when there were still no clearly defined criteria for choosing the first-line treatment for BRAF-mutated melanoma, from 2019, in the guidelines of the European Association of Medical Oncologists (ESMO) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), the preferred therapeutic option for the treatment of BRAF mutated melanoma is immunotherapy, primarily a combination of antiCTLA-4+antiPD-1 or monotherapy with anti-PD-1 drugs in all patients who have no contraindications for the use of immunotherapy. The application of target therapy remains within the scope of other recommended therapeutic options, however, it still remains as the therapy of choice for a certain number of patients who need to achieve a rapid therapeutic response and control the symptoms of the disease. The so-called "debakling" of the tumor can have an impact not only on the palliation of symptoms, but can also make the patient suitable for further treatment with immunotherapy.

The choice of the first line of therapy for metastatic disease is influenced by the shift of target and immunotherapy to earlier stages of the disease, to adjuvant treatment of resectable stage IIB, IIC, III and IV.

The decision on the first line of treatment for metastatic disease should be made taking into account the BRAF mutational status, which therapy was used in the adjuvant treatment, as well as the time of the first relapse of the disease.

Keywords: melanoma, metastases, immunotherapy, targeted therapy, therapeutic guideline

Reference:

1. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014; 15: 323–32.
2. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph R, Weber JS, Dronca R, Mitchell TC, Patnaik A,

Zarour HM, Joshua AM, Zhao Q, Jensen E, Ahsan S, Ibrahim N, Ribas A. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Ann Oncol. 2019 Apr 1; 30(4): 582–588. doi: 10.1093/annonc/mdz011. PMID: 30715153; PMCID: PMC6503622.

3. Wolchok JD et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. Published September 15, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2407417.
4. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v3.2024. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician gls/pdf/melanoma.pdf
5. *Keilholz U et al.* ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Annals of Oncology, Volume 31, Issue 11, 1435–1448.

NOVINE U LEČENJU KARCINOMA ENDOMETRIJUMA – ULOGA RADIOTERAPIJE

Mirjana Miković[1], Predrag Petrašinović[1,2], Marko Radović[1], Bojan Todorović[1], Aleksandra Drinić[1], Miloš Miladinović[1], Aleksandar Tomašević[1,2]

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

Karcinom endometrijuma se nalazi na 6. mestu svih malignoteta kod žena i na prvom mestu po incidenci malignoma ginekološke regije u zemljama razvijenog sveta[1]. Za ovaj tip karcinoma, prema ESGO/ESTRO/ESP konsenzus vodičima iz 2021.g. radioterapija (transkutana, brahiterapija i stereotaksa) ima značajno mesto u adjuvantnom, radikalnom i palijativnom lečenju i terapiji oligometastatske bolesti[2].

Najnoviji podaci na polju patohistoloških i molekularnih istraživanja, kao i rezultati ukupnog preživljavanja i kontrole bolesti mnogobrojnih studija koncipiranih na osnovu navedenih nalaza poslednjih godina, doveli su do potrebe za revizijom stažiranja ove bolesti. Nova FIGO klasifikacija, bazirana pre svega na patohistološkim osobinama karcinoma endometrijuma objavljena je 2023. godine[3,4]. Identifikovani su najvažniji nezavisni prognostički faktori koji direktno utiču na prognozu ishoda lečenja: patohistološki tip tumora, histološki gradus, molekularni podtip, prisustvo ekstenzivne limfovaskularne invazije i stepen proširenosti bolesti van endometrijuma. Prema novoj FIGO klasifikaciji najveće promene su izvršene u I i II stadijumu. Endometrioidni adenokarcinom gr III je svrstan u grupu visokorizičnih karcinoma i ovaj podtip ima najveći benefit od molekularnog profilisanja koje bi trebalo da ima krucijalni uticaj na adjuvantnu terapiju i prognozu bolesti. Ekstenzivna limfovaskularna invazija (u prethodnoj klasifikaciji verifikovana kao prisutna LVI+ ili odsutna LVI-) povećava stadijum nezavisno od podtipa tumora[2,5]. Indikacije za primenu radioterapije bi mogle biti promenjene u stadijumima I i II bolesti. Poseban problem za donošenje odluke o postoperativnom pristupu (praćenje, brahiterapija ili kompletna radioterapija) predstavljaju stadijumi Ic (agresivni histološki tipovi ograničeni na endometrijum) i IIb (neagresivni histološki podtipovi ograničeni na uterus sa ekstenzivnom LVI) naročito u slučaju malog tumora sa plitkom invazijom miometrijuma i negativnim žlezdama na postoperativnom PH preparatu. Takođe, savetuje se da se za novi stadijum Ia3 (niskogradusni endometrioidni karcinom endometrijuma sa ekstenzijom na unilateralni ovarijum uz ispunjene dodatne kriterijume) odredi praćenje bez adjuvantne terapije[2,3,4].

U ovom trenutku na našim prostorima POLE testiranje nije dostupno, te se primena molekularne klasifikacije još uvek ne može u potpunosti uzeti

u obzir. FIGO 2023 klasifikacija karcinoma endometrijuma i novi sistem stažiranja bolesti na bazi patohistoloških i (ukoliko je dosupno) molekularnih testiranja uz prateće izveštaje mnogobrojnih studija o ukupnom prezivljavanju i vremenu do očekivanog relapsa u podgrupama, vode ka promenama u terapijskom pristupu. Međutim, njihova primena u praksi i dalje nije jasno definisana, neophodni su novi ESGO/ESTRO/ESP konsenzus vodiči.

Ključne reči: karcinom endometrijuma, FIGO klasifikacija, radioterapija, brahiterapija

Novelties in the treatment of endometrial carcinoma - the role of radiotherapy

Mirjana Miković[1], Predrag Petrašinović[1,2], Marko Radović[1], Bojan Todorović[1], Aleksandra Drinić[1], Miloš Miladinović[1], Aleksandar Tomašević[1,2]

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

Endometrial cancer is the 6th most common cancer in women and the most common gynecological malignancy in developed countries[1]. According to the 2021 ESGO/ESTRO/ESP consensus guidelines, radiotherapy (transcutaneous, brachytherapy, and stereotactic) plays a significant role in adjuvant, definitive, palliative and treatment of oligometastatic disease[2].

Recent advancements in pathohistological and molecular research, as well as the results of numerous studies on overall survival and disease control, have led to the revision of the management of this disease. The new FIGO classification, based on the pathohistological characteristics of endometrial cancer, was published in 2023[3,4]. The most important independent prognostic factors affecting treatment outcomes include the pathohistological tumor type, histological grade, molecular subtype, the presence of extensive lymphovascular invasion, and the degree of disease extension outside the endometrium. The new FIGO classification made significant changes in stages I and II, particularly for endometrioid adenocarcinoma gr III, which is now classified as a high-risk cancer and benefits greatly from molecular profiling for adjuvant therapy and disease prognosis.

The presence of extensive lymphovascular invasion independently increases the stage regardless of tumor subtype[2,5]. Indications for radiotherapy may be revised for stages I and II of the disease. Stages Ic (aggressive histological types limited to the endometrium) and IIb (non-aggressive histological subtypes limited to the uterus with extensive LVI) represent a

special problem for deciding on a postoperative approach (monitoring, brachytherapy or complete radiotherapy), especially in the case of a small tumor with superficial myometrium invasion and with negative lymphnodes on the postoperative PH. For the new stage Ia3 (the low grade endometrioid adenocarcinoma with extension to the unilateral ovarium and with some additional conditions fulfilled) follow up without adjuvant therapy is recommended [2,3,4].

Currently, POLE testing is not available in our area, so the molecular classification cannot be considered in the treatment decision. The FIGO 2023 classification and the new disease staging system, along with reports from numerous studies on overall survival and time to relapse in subgroups, suggest a new therapeutic approach. However, new ESGO/ESTRO/ESP treatment consensus guidelines are necessary.

Keywords: endometrial cancer, FIGO classification, radiotherapy, brachytherapy

References

1. Mazidimoradi A, Momenimovahed Z, Khalajinia Z, Allahqoli L, Salehiniya H, Alkatout I. The global incidence, mortality, and burden of uterine cancer in 2019 and correlation with SDI, tobacco, dietary risks, and metabolic risk factors: An ecological study. *Health Sci Rep*. 2024 Jan 25; 7(1): e1835
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, *et al.*ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31: 12–39.
3. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023; 162: 383-394. doi:10.1002/ijgo.14923
4. Vergote, IgnaceMatias-Guiu, Xavier et al.New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! *European Journal of Cancer*, Volume 193, 113318
5. Glaser G, Shahi M, Lymphovascular space invasion in node-negative endometrial cancer: what was old is new again.*International Journal of Gynecologic Cancer* 2024; 34: 1493–1494.

MESTO RADIOTERAPIJE U LEČENJU KARCINOMA GASTROEZOFAGEALNOG PRELAZA

Nikola Milošević[1], **Suzana Stojanović Rundić**[1,2]

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

Karcinomi gastroezofagealnog prelaza, iako su anatomski povezani sa jednjakom i želucem, predstavljaju poseban tumorski entitet, i obuhvataju heterogene kliničke podgrupe koje zahtevaju različito lečenje. To su retki karcinomi, ali sa velikim porastom incidencije u poslednjim decenijama [1]. Obično oboljeva starija populacija i to ćešće muškarci. Dijagnoza se postavlja na osnovu ezofagogastroduodenoskopije sa biopsijom i patohistološkom verifikacijom, kao i CT-om grudnog koša i abdomena. Najčešći histološki tip ovih tumora je adenokarcinom. Lečenje karcinoma gastroezofagealnog prelaza je kompleksno, multidisciplinarno i multimodalno, a podrazumeva primenu hirurgije, hemioterapije i radioterapije, samostalno ili u različitim kombinacijama. Najšire korišćene preporuke za algoritam lečenja su NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [2] i ESMO (European Society of Medical Oncology). Hirurgija je osnovni modalitet lečenja karcinoma gastroezofagealnog prelaza, naročito u lokalnim stadijumima. Hemioterapija je standarni deo lečenja ovih karcinoma u skoro svim stadijumima i može biti preoperativna, postoperativna i sistemska. Imunoterapija se kao najnoviji vid lečenja može primeniti u sistemskom i postoperativnom pristupu.

Radioterapija koja se koristi u lečenju karcinoma gastroezofagealnog prelaza podrazumeva preoperativnu, postoperativnu, radikalnu i palijativnu. Danas se posebno ističe uloga preoperativne radioterapije u multimodalnom lečenju pacijenata sa lokalno odmaklim karcinom gastroezofagealnog prelaza. Obično se kombinuje sa hemioterapijom zbog potenciranja efekta radioterapije. Najznačajna studija koja je pokazala korist od preoperativne radiohemioterapije je holandski CROSS trajal [3] sa preko 300 pacijenata sa lokalno odmaklim karcinomom distalnog jednjaka i gastroezofagealnog prelaza. Procenat R0 resekcije je bio 92% vs. 69%, a 5-godišnje preživljavanje je bilo 43,2 vs. 27,1 meseci (grupa sa preoperativnom radiohemioterapijom i operacijom vs. grupa samo sa operacijom). Postoperativna radioterapija se preporučuje kod pacijenata koji su operisani i nisu primali preoperativnu radioterapiju a kod kojih postoji visok rizik za relaps bolesti kao što su pozitivne resekcione ivice, viši stadijum bolesti i pozitivni limfni čvorovi [4]. Radikalna radioterapija se ređe sprovodi kod ovih karcinoma i to kod pacijenata za koje se smatra da nisu pogodni za operaciju zbog lošeg performans statusa, komorbiditeta i/ili obima bolesti, ili u smislu postizanja trajne palijacije bolesti. Palijativna radioterapija je efikasan, dobro podnošljiv

i neinvazivan modalitet lečenja koji može postići brzo i trajno olakšanje simptoma kod pojave lokalnog recidiva, opstrukcija, krvarenja, bola, koštanih i moždanih metastaza.

Planiranje i sprovođenje zračne terapije karcinoma gastroezofagealnog karcinoma je vrlo kompleksno i zahtevno zbog velikog volumena koji treba ozračiti, prisustva u okolini tumora vitalnih organa koji tolerišu niže doze zračenja (srec, jetra, bubrezi i kičmena moždina), kao i pokretljivosti organa toraksa i abdomena. Savremene tehnike koje se danas primenjuju u radioterapiji su IMRT (intenzitetom modulisana radioterapija) i VMAT (volumetrijski modulisana lučna terapija) koje podrazumevaju kontrolisano nehomogenu distribuciju doze, čija je nehomogenost prilagođena varijacijama oblika ciljnih volumena i/ili organa od rizika [5]. Ove moderne tehnike radioterapije u odnosu na standarnu radioterapiju omogućavaju značajno povećanje preciznosti zračenja i smanjenje akutne i kasne toksičnosti.

Ključne reči: karcinomi gastroezofagealnog spoja, radioterapija, preoperativna, postoperativna, savremene radioterapijske tehnike

Reference

1. Tondolo V, Casà C, Rizzo G, Leone M, Quero G, Alfieri V, et al. Management of Esophago-Gastric Junction Carcinoma: A Narrative Multidisciplinary Review. Cancers (Basel). 2023; 15 (9): 2597. DOI: 10.3390/cancers15092597. PMID: 37174063.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3; 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
3. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (9): 1090–1098. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. PMID: 26254683.
4. Gong H, Li B. Guidelines for Radiotherapy of Esophageal Carcinoma (2020 Edition). Prec Radiat Oncol. 2021; 5: 54–72. DOI:10.1002/pro6.1119.
5. Mileusnić D, Marošević G, Durbaba M. Radijaciona onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci; 2020. ISBN 978-99976-26-39-4.

Advances in Endometrial Cancer

Milović-Kovačević Marijana[1,2], **Anđela Karaferić**[1], **Lidija Pavlović**[1], **Simonida Bobić**[1]

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

Approximately 95% of endometrial cancer cases are caused by sporadic (somatic) mutations, while about 5% result from inherited genetic mutations, often occurring 10 to 20 years earlier than the sporadic cases. Since these tumors increasingly share similar histopathologic features, molecular analysis, such as identifying specific translocations or mutations, and molecular subtype classification are valuable for selecting appropriate treatments (1)

The Cancer Genome Atlas (TCGA) conducted an integrated analysis of 373 endometrial carcinomas—including low-grade and high-grade endometrioid as well as serous carcinomas—through genomic, transcriptomic, and proteomic profiling. This study identified four major molecular subtypes with distinct clinical outcomes: POLE (DNA polymerase epsilon) mutations, microsatellite instability-high (MSI-H), copy number low (wild type p53), and copy number high (abnormal p53). Each subtype is associated with different clinical prognoses.

The POLE comprises tumors with POLE exonuclease domain mutations. The copy number high group is characterized by an elevated incidence of TP53 alterations. These genomic classes are also associated with characteristic phenotypes. The endometrial cancers with POLE mutations are usually high-grade tumors with deep myometrial invasion and LVSI, and usually have a good prognosis (2,3) The p53 mutant is the most aggressive subtype and requires a multimodality treatment, especially chemotherapy.

The MSI-H tumors have an intermediate prognosis, but could be associated with other genetic cancer predisposition, and sensitivity to chemotherapy has been under investigation. Further studies have attempted to study the association of TCGA subgroups with histologic features such as tumor grade and histologic type (4).

The NCCN Guidelines for Uterine Neoplasms include a diagnostic algorithm for integrated genomic-pathologic classification of endometrial carcinomas based on the TCGA study and add that the decision to use molecular testing/classification depends on resource availability and each center's multidisciplinary team. The panel encourages comprehensive genomic profiling via a validated and/or FDA-approved assay in the initial evaluation of uterine neoplasms to help facilitate cancer diagnoses. The panel also encourages ancillary studies of POLE mutations, mismatch

repair (MMR)/MSI, and aberrant p53 expression to complement the morphologic assessment of histologic tumor type. In addition, the panel includes consideration for NTRK gene fusion testing for metastatic or recurrent endometrial carcinoma, and for tumor mutational burden (TMB) testing through a validated and/or FDA-approved assay. Screening of the tumor for defective DNA MMR using immunohistochemistry (IHC) and/or MSI is used to identify which patients should undergo mutation testing for Lynch syndrome.

NCCN Guidelines divide pure endometrioid cancer into three categories for delineating treatment: 1) disease limited to the uterus; 2) suspected or gross cervical involvement; and 3) suspected extrauterine disease. Most patients with endometrial cancer have stage I disease at presentation, and surgery (with or without adjuvant therapy) is recommended for patients who are medically operable. As a general principle, endometrial carcinoma should be removed en bloc to optimize outcomes (5)

Keywords: endometrial cancer, the cancer genome atlas, proteomic profiling

References:

1. Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2009; 114: 128–134.
2. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. Cancer 2021; 127: 2409–2422.
3. Jumaah AS, Salim MM, Al-Haddad HS, et al. The frequency of POLE-mutation in endometrial carcinoma and prognostic implications: a systemic review and meta-analysis. J Pathol Transl Med 2020; 54: 471–479.
4. Travaglino A, Raffone A, Stradella C, et al. Impact of endometrial carcinoma histotype on the prognostic value of the TCGA molecular subgroups. Arch Gynecol Obstet 2020; 301: 1355–1363.
5. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, et al. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. Fertil Steril 2012; 98: 1229–1235.

Novine u Nacionalnom vodiču za prevenciju, dijagnostiku i lečenje melanoma – adjuvantna terapija melanoma

Borislava L. Nikolin

Institut za onkologiju Vojvodine; Medicinski fakultet Novi Sad

Adjuvantna terapija, po definiciji, je dodatni tretman koji se daje nakon primarnog hirurškog lečenja melanoma. Primenjuje se kako bi se smanjio rizik od povratka bolesti posle hirurškog tretmana i povećala verovatnoća kontrole bolesti. Ima za cilj da cilja mikro-metastatsku bolest koja može biti izvor budućeg relapsa bolesti. Može odložiti ili sprečiti pojavu novonastalih metastaza melanoma. Adjuvantna terapija se često preporučuje bolesnicima sa melanomom visokog rizika, odnosno Stadijuma bolesti II b/c kao i Stadijuma III a/b/c/d. Akcenat stavljamo na Stadijum bolesti III, obzirom na dostupnost adjuvantne terapije melanoma u Srbiji od maja 2024. godine. Za Stadijum III a, rizik od recidiva je od 29% ; III b 61 %; III c 67% i III d 82%. Studije su pokazale da adjuvantna terapija za melanom može smanjiti rizik od povratka melanoma nakon operacije do 50%. Izbor adjuvantnog tretmana za bolesnike sa hirurški ekscidiranim kožnim melanomom zavisi od više determinanti, uključujući stadijum tumora, status mutacije BRAF V600, verovatnoću relapsa, komorbiditete, uslove i želje bolesnika. Bolesnicima sa visokorizičnim BEAF negativnim melanomom se obično preporučuje adjuvantna anti-PD-1 imunoterapija u odsustvu ograničavajućih komorbidnih stanja kao što je simptomatska autoimunost. Oni sa BRAF mutiranim melanomom imaju mogućnost monoterapije anti-PD-1 ili target terapije (dabrafenib+trametinib), gde izbor zavisi od želje bolesnika za peroralnim lekovima u odnosu na intravensku terapiju, profila neželjenih događaja i prisutnih komorbiditeta. Kliničke studije koje su sprovedene, svojim rezultatima su značajno doprinele efikasnosti lečenja melanoma. Za Stadijum bolesti III, Nivolumab (Opdivo) i Pembrolizumab (Keytruda) su lekovi iz grupe imunoterapije. Oni ciljaju puteve prenosa signala ili kontrolne tačke imunog sistema, te se smatraju poželjnim agensima za pomoćnu terapiju melanoma. Ovi lekovi mogu imati veći rizik za bolesnike sa autoimunim bolestima ili za bolesnike koji su podvrgnuti imunosupresivnoj terapiji zbog nekog drugog zdravstvenog stanja ili bolesti. Oba leka se aplikuju intravenski u infuziji. Uobičajeni blagi neželjeni efekti uključuju dijareju, umor i osip. Ozbiljniji neželjeni efekti koji se mogu javiti uključuju poremećaje funkcije štitaste žlezde, dijabetes, poremećaj funkcije hipofize i teške kožne, srčane, gastrointestinalne ili plućne reakcije. Retko, neželjeni efekti mogu biti opasni po život. Dabrafenib (Tafinlar) i Trametinib (Mekinist) je kombinacija ciljane terapije koja može biti alternativa za bolesnike

koji imaju prisutnu mutaciju BRAF V600, posebno za bolesnike koji nisu u mogućnosti da se podvrgnu adjuvantnoj imunoterapiji zbog osnovnog zdravstvenog stanja. Ova terapija se uzima oralno, te za neke bolesnike predstavlja komfor u lečenju. I nivolumab i pembrolizumab su monoklonalna imunoglobulinska G4 (IgG4) antitela koja su u potpunosti ljudska i ciljaju PD-1. Blokiranje PD-1 dovodi do reaktivacije CD8+ T ćelija, čime se povećava njihova količina i efikasnost. Godine 2017, Klinička studija CheckMate-238 i 2019. Klinička studija KEINOTE-054 dovela je do odobrenja nivolumaba i pembrolizumaba od strane FDA kao pomoćnog tretmana za bolesnike sa lokoregionalno uznapredovalom bolešću koji su bili podvrgnuti potpunoj hirurškoj resekcija. U studiji CheckMate-238, primena nivolumaba je dovela do značajnog poboljšanja RFS u poređenju sa Ipi10 kao adjuvantnom terapijom za melanom IIIb-IV stadijuma. Štaviše, nivolumab je pokazao superiorni profil podnošljivosti, sa manje ozbiljnih neželjenih efekata (14,4% naspram 45,9%). Ovi rezultati su održani u nedavnom četvorogodišnjem praćenju ispitivanja Checkmate-238, ali OS nije pokazala nikakvu značajnu razliku između dve grupe. KEINOTE-054 je imao za cilj da proceni efikasnost adjuvantne terapije pembrolizumabom kod bolesnika sa melanomom stadijuma III, sedmog izdanja AJCC koji su imali SLN metastaze veće od 1 mm nakon resekcije i završetka limfadenektomije. Nalazi studije su pokazali da je ruka pembrolizumaba imala značajno duži RFS i DMFS od grupe koja je primala placebo. Klinička studija COMBI-AD je procenjivala efikasnost adjuvantnih ciljanih terapija, kombinovane terapije dabrafenibom (BRAF inhibitor) i trametinibom (MEK inhibitor) kod bolesnika sa stadijumom III melanoma i prisutnom mutacijom BRAF V600. Procenjena trogodišnja stopa RFS bila je značajno veća u grupi sa kombinovanom terapijom u poređenju sa grupom koja je primala placebo (RFS kombinacija = 58%, RFS placebo = 39%, $p < 0,001$) kao i kod trogodišnjeg OS (OS kombinacija = 86%, OS placebo). = 77%, $p = 0,0006$). Konačno, bezbednosni profil dabrafeniba plus trametiniba bio je sličan onome što je prijavljeno kod bolesnika sa metastatskim melanomom. Posle pet godina, RFS i DMFS su bili stalno viši u grupi koja je primala dabrafenib plus trametinib u odnosu na placebo. Analiza procenjene stope izlečenja takođe je podržala potencijalne prednosti OS. Za bolesnike sa melanomom visokog rizika, adjuvantna terapija može biti važan deo strategije lečenja. Uprkos značajnom napretku u lečenju bolesika sa melanomom, i dalje postoji nekoliko neizvesnosti i kontraverzi. Opšte je mišljenje da postoji hitna potreba za efikasnijim opcijama lečenja u adjuvantnom tretmanu melanoma.

Ključne reči: melanom, adjuvantna terapija, imunoterapija, target terapija, BRAF status

News in the National guide to the prevention, diagnosis and treatment of melanoma - adjuvant therapy of melanoma

Borislava L. Nikolin

Institut za onkologiju Vojvodine; Medicinski fakultet Novi Sad

Adjuvant therapy, by definition, is additional treatment given after primary surgical treatment of melanoma. It is used to reduce the risk of disease recurrence after surgical treatment and increase the probability of disease control. It aims to target micro-metastatic disease that may be the source of future disease relapse. It can delay or prevent the appearance of new melanoma metastases. Adjuvant therapy is often recommended for patients with high-risk melanoma, ie Stage II b/c as well as Stage III a/b/c/d. We put the emphasis on Stage III disease, considering the availability of adjuvant melanoma therapy in Serbia from May 2024. For Stage IIIa, the risk of recurrence is 29%; III b 61%; III c 67% and III d 82%. Studies have shown that adjuvant therapy for melanoma can reduce the risk of melanoma returning after surgery by up to 50%. The choice of adjuvant treatment for patients with surgically excised cutaneous melanoma depends on several determinants, including tumor stage, BRAF V600 mutation status, likelihood of relapse, comorbidities, conditions and patient preferences. Patients with high-risk BEAF-negative melanoma are usually recommended adjuvant anti-PD-1 immunotherapy in the absence of limiting comorbid conditions such as symptomatic autoimmunity. Those with BRAF mutant melanoma have the option of anti-PD-1 monotherapy or target therapy (dabrafenib+trametinib), where the choice depends on the patient's desire for oral drugs in relation to intravenous therapy, the profile of adverse events and the presence of comorbidities. The results of clinical studies that have been conducted have significantly contributed to the effectiveness of melanoma treatment. For Disease Stage III. Nivolumab (Opdivo) and Pembrolizumab (Keytruda) are drugs from the immunotherapy group. They target signaling pathways or checkpoints of the immune system, and are considered desirable agents for adjuvant melanoma therapy. These drugs may have a greater risk for patients with autoimmune diseases or for patients undergoing immunosuppressive therapy for another medical condition or disease. Both drugs are administered intravenously as an infusion. Common mild side effects include diarrhea, fatigue, and rash. More serious side effects that may occur include thyroid disorders, diabetes, pituitary disorders, and severe skin, cardiac, gastrointestinal, or pulmonary reactions. Rarely, side effects can be life-threatening. Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) is a combination of targeted therapy that can be an alternative

for patients who have a BRAF V600 mutation, especially for patients who are unable to undergo adjuvant immunotherapy due to their underlying medical condition. This therapy is taken orally, and for some patients it represents comfort in treatment. Both nivolumab and pembrolizumab are monoclonal immunoglobulin G4 (IgG4) antibodies that are fully human and target PD-1. Blocking PD-1 leads to reactivation of CD8+ T cells, increasing their quantity and effectiveness. In 2017, the CheckMate-238 clinical study and the 2019 KEINOTE-054 clinical study led to FDA approval of nivolumab and pembrolizumab as adjuvant treatment for patients with locoregionally advanced disease who underwent complete surgical resection. In the CheckMate-238 study, nivolumab resulted in a significant improvement in RFS compared to Ipi10 as adjuvant therapy for stage IIIb-IV melanoma. Moreover, nivolumab showed a superior tolerability profile, with fewer serious side effects (14.4% vs. 45.9%). These results were maintained in the recent 4-year follow-up of the Checkmate-238 trial, but OS did not show any significant difference between the two groups. KEINOTE-054 aimed to evaluate the efficacy of adjuvant pembrolizumab therapy in patients with AJCC seventh edition stage III melanoma who had SLN metastases greater than 1 mm after resection and completion of lymphadenectomy. Study findings showed that the pembrolizumab arm had significantly longer RFS and DMFS than the placebo arm. The clinical study COMBI-AD evaluated the effectiveness of adjuvant targeted therapies, combined therapy with dabrafenib (BRAF inhibitor) and trametinib (MEK inhibitor) in patients with stage III melanoma and a BRAF V600 mutation. The estimated 3-year RFS rate was significantly higher in the combination therapy group compared to the placebo group (RFS combination = 58%, RFS placebo = 39%, $p < 0.001$) as well as 3-year OS (OS combination = 86%, OS placebo). = 77%, $p = 0.0006$). Finally, the safety profile of dabrafenib plus trametinib was similar to that reported in patients with metastatic melanoma. After five years, RFS and DMFS were consistently higher in the dabrafenib plus trametinib group compared to placebo. Analysis of the estimated cure rate also supported the potential benefits of OS. For patients with high-risk melanoma, adjuvant therapy can be an important part of the treatment strategy. Despite significant advances in the treatment of melanoma patients, several uncertainties and controversies remain. It is widely believed that there is an urgent need for more effective treatment options in the adjuvant treatment of melanoma.

Key words: melanoma, adjuvant therapy, immunotherapy, target therapy, BRAF

Literatura:

1. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al.; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(12): 1884–1901.
2. Lao CD, Khushalani NI, Angeles C, Petrella TM. Current state of adjuvant therapy for melanoma: less is more, or more is better? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022; 42: 1–7.
3. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018; 18(8): 775–784.
4. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III *BRAF*-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(19): 1813–1823.
5. American Cancer Society Melanoma Skin Cancer. 2024. Available online: https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8823.00.pdf

FUNKCIONALNA DIJAGNOSTIKA NESITNOĆELIJSKOG KARCINOMA PLUĆA – NOVI KONCEPT ZA UNAPREĐENJE PERSONALIZOVANE TERAPIJE U SRBIJI (TARGETEDRESPONSE PROJEKAT)

Jelena Dinić[1], Miodrag Dragoj[1], Sofija Jovanović Stojanov[1], Ana Stepanović[1], Ema Lupšić[1], Milica Pajović[1], Sofija Glumac[2,3], Dragana Marić[3,4], Maja Ercegovac3, Ana Podolski-Renić[1], Milica Pešić[1]

[1] Odeljenje za neurobiologiju, Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković" — Instituto d nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Bulevar Despota Stefana 142, 11108 Beograd, Srbija; [2] Institut za patologiju, Univerzitet u Beogradu — Medicinski fakultet, Dr Subotića 1, 11000 Beograd, Srbija; [3] Univerzitet u Beogradu — Medicinski fakultet, Dr Subotića 8, 11000 Beograd, Srbija; [4] Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Dr. Koste Todorovića 26, 11000 Beograd, Srbija

Projekat **TargetedResponse** primenjuje inovativnu personalizovanu metodologiju koja koristi funkcionalnu dijagnostiku za uspostavljanje optimalnih strategija lečenja za pacijente u Srbiji sa dijagnozom nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC). Ova metodologija integriše odgovore na tretman iz kultura ćelija raka dobijenih od pacijenata sa odgovarajućim genetskim profilima. Ovaj novi pristup je neophodan jer ciljane terapije zasnovane isključivo na molekularnim promenama imaju ograničen uspeh. U Srbiji je incidenca NSCLC alarmantno visoka. Uprkos ovom hitnom pitanju javnog zdravlja, sveobuhvatne analize molekularnih markera specifične za NSCLC u demografskoj grupi pacijenata iz Srbije nisu sprovedene, a nekoliko odobrenih ciljanih terapija i dalje je nedostupno. Da bi postigao svoje ciljeve, **TargetedResponse** koristi sveobuhvatnu metodologiju: prikupljanje uzoraka i kliničkih podataka od NSCLC pacijenata, sprovođenje histopatoloških evaluacija, izolovanje DNK za sekvenciranje celog egzoma, bioinformatičku analizu koristeći populacioni i personalizovani pristup, uspostavljanje primarnih ćelijskih kultura poreklom od pacijenata i razvoj imunoeseja za visoko propusni skrining citotoksičnosti lekova i procenu markera rezistencije na više lekova (MDR). Pored toga, projekat uključuje *ex vivo* testiranje hemioterapeutika i inhibitora tirozin kinaze (TKI) i komparativnu analizu *ex vivo* rezultata u odnosu na otkrivene molekularne promene, na kraju interpretirajući podatke za kliničku primenu. Projekat predviđa identifikaciju molekularnih markera i ciljanih opcija lečenja pacijenata sa NSCLC u Srbiji. Štaviše, istražuje potencijalnu indukciju MDR fenotipova kao odgovor na ciljane terapije, nudeći vitalne preporuke za onkologe u planiranju lečenja.

Ključne reči: nesitnoćelijski karcinom pluća, molekularni biomarkeri, funkcionalna dijagnostika, inhibitori tirozin kinaze, rezistencija na više lekova

Zahvalnica: Ovo istraživanje je podržao Fond za nauku Republike Srbije, #7739737, Funkcionalna dijagnostika nesitnoćelijskog karcinoma pluća – novi koncept za unapređenje personalizovane terapije u Srbiji —TargetedResponse.

FUNCTIONAL DIAGNOSTICS IN NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA – A NEW CONCEPT FOR THE IMPROVEMENT OF PERSONALIZED THERAPY IN SERBIAN PATIENTS (TARGETEDRESPONSE PROJECT)

Jelena Dinić[1], Miodrag Dragoj[1], Sofija Jovanović Stojanov[1], Ana Stepanović[1], Ema Lupšić[1], Milica Pajović[1], Sofija Glumac[2,3], Dragana Marić[3,4], Maja Ercegovac3, Ana Podolski-Renić[1], Milica Pešić[1]

[1] Department of Neurobiology, Institute for Biological Research „Siniša Stanković" — National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Bulevar Despota Stefana 142, 11108 Belgrade, Serbia; [2] Institute of Pathology, University of Belgrade — School of Medicine, Dr. Subotića 1, 11000 Belgrade, Serbia; [3] University of Belgrade — School of Medicine, Dr. Subotića 8, 11000 Belgrade, Serbia; [4] Clinic for Pulmonology, University Clinical Center of Serbia, Dr. Koste Todorovića 26, 11000 Belgrade, Serbia

The **TargetedResponse** project implements an innovative, person-centred methodology utilizing functional diagnostics to establish optimal treatment strategies for Serbian patients diagnosed with non-small cell lung carcinoma (NSCLC). This methodology integrates treatment responses from patient-derived cancer cell cultures with corresponding genetic profiles. This novel approach is needed because targeted therapies based exclusively on molecular alterations have limited success. In Serbia, the incidence of NSCLC is alarmingly high. Despite this pressing public health issue, comprehensive molecular marker analyses specific to NSCLC within the Serbian demographic have not been conducted, and several approved targeted therapies remain inaccessible and non-reimbursable in the country. To achieve its goals, **TargetedResponse** uses a comprehensive methodology: gathering samples and clinical data from NSCLC patients, conducting histopathological evaluations, isolating DNA for Whole Exome Sequencing (WES), bioinformatics analysis using a population-based and patient-centred approach, establishing patient-derived primary cell cultures, and developing immunoassays for the high-throughput screening of drugs' cytotoxicity and evaluation of the multidrug resistance (MDR) markers. Additionally, the project involves *ex vivo* testing of chemotherapeutics and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and a comparative analysis of *ex vivo*

results against detected molecular alterations, ultimately interpreting the data for clinical applications. The project anticipates identifying molecular markers and targeted treatment options for NSCLC patients in Serbia. Furthermore, it explores the potential induction of MDR phenotypes in response to targeted therapies, offering vital recommendations for oncologists in treatment planning.

Keywords: Non-small Cell Lung Carcinoma, Molecular Biomarkers, Functional Diagnostics, Tyrosine Kinase Inhibitors, Multidrug Resistance

Acknowledgement: This research was supported by the Science Fund of the Republic of Serbia, #7739737,Functional diagnostics in non-small cell lung carcinoma—a new concept for the improvement of personalized therapy in Serbian patients—TargetedResponse.

References:

1. Kodack DP, Farago AF, Dastur A, et al. Primary Patient-Derived Cancer Cells and Their Potential for Personalized Cancer Patient Care. Cell Rep. 2017;21(11):3298-3309. https://doi.org10.1016/j.celrep.2017.11.051
2. Mann, B., Zhang, X., Bell, N., Adefolaju, A., Thang, M., Dasari, R., Kanchi, K., Valdivia, A., Yang, Y., Buckley, A., Lettry, V., Quinsey, C., Rauf, Y., Kram, D., Cassidy, N., Vaziri, C., Corcoran, D. L., Rego, S., Jiang, Y., Graves, L. M., … Satterlee, A. B. (2023). A living ex vivo platform for functional, personalized brain cancer diagnosis. Cell reports. Medicine, 4(6), 101042. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101042
3. Dinić, J., Podolski-Renić, A., Dragoj, M., Jovanović Stojanov, S., Stepanović, A., Lupšić, E., Pajović, M., Jovanović, M., Petrović Rodić, D., Marić, D., Ercegovac, M., & Pešić, M. (2023). Immunofluorescence-Based Assay for High-Throughput Analysis of Multidrug Resistance Markers in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patient-Derived Cells. Diagnostics (Basel, Switzerland), 13(24), 3617. https://doi.org/10.3390/diagnostics13243617
4. Dinić, J., Dragoj, M., Jovanović Stojanov, S., Stepanović, A., Lupšić, E., Pajović, M., Mohr, T., Glumac, S., Marić, D., Ercegovac, M., Podolski-Renić, A., & Pešić, M. (2024). Multidrug-Resistant Profiles in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patient-Derived Cells: Implications for Personalized Approaches with Tyrosine Kinase Inhibitors. Cancers, 16(11), 1984. https://doi.org/10.3390/cancers16111984
5. Dinić, J., Jovanović Stojanov, S., Dragoj, M., Grozdanić, M., Podolski-Renić, A., & Pešić, M. (2024). Cancer Patient-Derived Cell-Based Models: Applications and Challenges in Functional Precision Medicine. Life (Basel, Switzerland), 14(9), 1142. https://doi.org/10.3390/life14091142

MANTL ĆELIJSKI LIMFOM-AKTUELNI STANDARD TRETMANA

Ivan Petković[1,2], **Aleksandar Popović**[2], **Irena Conić**[1,2]

[1] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija; [2] Klinika za onkologiju UKC Niš, Srbija

Mantl ćelijski limfom (MĆL) predstavlja neoplazmu zrelih B limfocita sa imunofenotipskim karakteristikama ćelija mantl zone limfnog folikula. On je definisan ekspresijom pan B ćelijskih markera (CD20, CD19, sIgM) uz redovnu koekspresiju ciklina D1 i SOX-11. Molekularna oznaka MĆL je t(11;14) (q13;q32). Histomorfološki može biti klasičan (najčešća forma), ređe pleomorfan i veoma retko blastoidan. Incidenca MĆL je 7–10% svih limfoma porekla zrelih B ćelija. Bolest tipično pogađa starije muškarce (odnos 3:1) i karakteriše se pojavom lagano rastuće limfadenopatije uz odsustvo B simptoma. Klinička prezentacija je heterogena, od klasičnog nodalnog oblika bolesti, preko leukemijske prezentacije praćene splenomegalijom, do forme sa multiplim limfomatoznim polipima digestivnog tubusa, tzv. *multipla limfomatozna polipoza*. Koštana srž je gotovo redovno infiltrisana (≈ 85%) uz čestu leukemijsku sliku.

Definisanje rizik profila u MĆL predstavljeno je MIPI skorom i nešto savremenijim „biološkim" b-MIPI skorom koji diferencira 3, odnosno 4 prognostičke kategorije bolesnika prema ukupnoj prognozi. Molekularni marker nepovoljne prognoze je mutacija TP53.

MĆL spade u agresivne limfome sa slikom indolentne limforpoliferativne neoplazme, često nazvan „ubica nevinog lica", jer je karakterisan neizostavnim relapsom koji vodi terminaciji bolesti

Izbor tretmana MĆL definisan je starosnom granicom pacijenata: tretman ≥ 65 godina i onih mlađih od toga, An Arbor stadijum je manje značajan.

Rani stadijumi bolesti (I i II), bez „Bulky" volumena može se tretirati skraćenim kursom imunohemioterapije (R-CHOP) uz konsolidacionu radioterapiju sa 30-36 Gy [IV B]. Bolesnici ranog kliničkog stadijuma sa "Bulky" volumenom se tretiraju kao i bolesnici sa uznapredovalim MĆL. Lečenje bolesnika ≥65 godina povoljnog performans statusa (većina MĆL pacijenata) se bazira na indukciji sa Rituksimab-om+antraciklin-bazirana hemioterapija (CHOP) ili Bendamustin uz terapiju održavanja Rituksimabom, što signifikantno produžava PFS i OS, prema rezultatima metaanaliza [I A].

Pacijenti <65 godina tretiraju se agresivnijim terapijskim modalitetima, uz naglasak da nema kurativne terapije u ovom momentu. Oni uključuju indukciju baziranu na antraciklinima (R-CHOP) uz obavezan dodatak visokodoznog Citarabina. Ovo se ostvaruje bilo režimima dozne intenzifikacije kao što su R-HyperCVAD ili, terapijski bezebednije, kroz sekvencijalnu

indukciju R-CHOP/R-DHAP sa konsolidacijom prvog povoljnog odgovora visokodoznom hemioterapijom sa autolognom potporom uz terapija održavanja Rituksimabom [I A]. Ovakav vid lečenja pruža signifikantnu ekstenziju PFS i OS.

Nažalost, MĆL je bolest karakterisana neizostavnim relapsom u eri trenutno dostupnih terapijskih modaliteta. U tom kontekstu, fundamentalni problem MCL je tretman relaps/refraktarne bolesti. Veliki broj agenasa je ispitivan u fazama II trajala sa veoma ograničenim benefitom. Prvi agens koji je pokazao suštinski benefit bio je BTKi Ibrutinib, a nakon toga Akalabrutinib i Zanubrutinib. Ibrutinib je standard lečenja relaps/refraktarnog MĆL sa signoifikantnim benefitom u PFS i OS [I A]. Alogena transplantacija, pre svega kod mladih pacijenata, može biti kurativna opcija, pružajući mogućnost dugotrajnih remisija i kod refraktarnih pacijenata ili u ranom relapsu [III B]. U realnoj kliničkoj praksi retko je izvodljiva, uzimajući u obzir medijanu godišta pojave MĆL, što su pokazale serije studije slučajeva. Redukovani intenzitet kondicioniranja je moguća opcija za starije pacijente [IV B]. Haploidentična transplantacija takođe postiže rezultate ali je i dalje eksperimentalna. CAR-T ćelijska terapija, iako praćena signifikantnom toksičnošću, pokazuje benefit u slučajevima pretretiranih refraktarnih pacijenata, pogotovo ako se kombinuje sa Ibrutinibom.

Ključne reči: Mantl ćelijski limfom, tretman.

MANTLE CELL LYMPHOMA-CURRENT STANDARDS

Ivan Petković[1,2], **Aleksandar Popović**[2], **Irena Conić**[1,2]

[1] University of Nis, Faculty of Medicine, Department of Oncology, Serbia;
[2] University Clinical Centre Nis, Oncology Clinic, Serbia

Mantle cell lymphoma (MCL) is a neoplasm of mature B-cells with immunophenotypic characteristics of lymph follicle mantle zone cells. The expression of pan B-cell markers (CD20, CD19, sIgM) with co-expression of cyclin D1 and SOX-11 are typical. The MCL molecular hallmark is t(11;14) (q13;q32). Histomorphologically, it appears as classic (most common), pleomorphic and very rarely blastoid. The incidence of MCL is 7%-10% of all mature B-cell lymphomas. Older male are typically affected (3:1) with the appearance of slowly increasing lymphadenopathy without B symptoms. The clinical presentation is heterogeneous: classic nodal form, the leukemic presentation accompanied by splenomegaly, and the form with multiple lymphomatous polyps of the digestive tube, ie. *multiple lymphomatous polyposis*. The bone marrow is almost regularly infiltrated (≈ 85%) with a frequent leukemic presentation.

The MIPI and "biological" b-MIPI score are prognostic indices, differentiating 3, or 4 prognostic categories, respectively. TP53 mutation is unfavorable.

MCL is an aggressive lymphoma with the image of an indolent neoplasm, often called "the innocent face killer", characterized by an inevitable relapse leading to the termination.

The MCL treatment is limited by the patient's age: treatment of ≥ 65 years and those younger than that. The An Arbor stage is less significant.

Early stages of the disease (I and II), without "Bulky" volume are treated with a shortened course of immune-chemotherapy (R-CHOP) with consolidation radiotherapy 30-36 Gy [IV B]. Early clinical stage patients with "Bulky" volume are treated as advanced MCL. Patients age ≥65 years with a favorable performance status (most MCL patients) are treated by induction with Rituximab + anthracycline-based chemotherapy (CHOP) or Bendamustine followed by Rituximab maintenance, which significantly prolongs PFS and OS, according to the results of meta-analyses [I A]. Patients age <65 years are treated more aggressive, without curative potential, at this time. The anthracycline-based induction (R-CHOP) with the addition of high-dose Cytarabine represents a standard. This is achieved either through dose-intensification regimens such as R-HyperCVAD or, less aggressive, through sequential induction with R-CHOP/R-DHAP followed by high-dose consolidation with autologous transplantation plus Rituximab maintenance [I A], providing a significant extension of PFS and OS.

Unfortunately, MCL is characterized by inevitable relapse in the era of currently available therapeutic modalities. In this context, the fundamental problem is the treatment of relapsed/refractory MCL. A large number of agents have entered phase II trials showing limited benefit. The first agent with substantial benefit was the BTKi Ibrutinib, followed by Acalabrutinib and Zanubrutinib. Ibrutinib represent the standard treatment for relapsed/refractory MCL with a significant benefit in PFS and OS [I A]. Allogeneic transplantation, especially in young patients, can be a curative option, providing the possibility of long-term remissions in refractory patients or in early relapse [III B]. In real data, it is rarely feasible, considering median age of MCL onset, as shown by case studies series. Reduced intensity conditioning is a possible option for elderly [IV B]. Haploidentical transplantation also achieves results although still experimental. CAR-T cell therapy, although accompanied by significant toxicity, shows benefit in pretreated refractory patients, especially if combined with Ibrutinib.

Keywords: Mantle cell lymphoma, treatment.

Literatura:

1. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (suppl_4): iv62-iv71.
2. Eyre TA, Cheah CY, Wang ML. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2022; 139(5): 666–677.
3. Tam CS, Opat S, Simpson D, et al. Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv 2021; 5(12): 2577–2585.
4. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018; 391(10121): 659–667.
5. Minson A, Hamad N, Cheah CY, et al. CAR T cells and time-limited ibrutinib as treatment for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the phase 2 TARMAC study. Blood 2024; 143(8): 673-684.

FOLIKULARNI LIMFOM – AKTUELNI STANDARD TRETMANA

Ivan Petković[1,2], **Aleksandar Popović**[2], **Irena Conić**[1,2]

[1] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija; [2] Klinikazaon kologijuUKCNiš,Sr bija

Folikularni limfom (FL) je drugi po učestalosti od adultnih B ćelijskih limfoma sa incidencom ≈ 5/100.000 u Zapadnoj Evropi. Karakterisan je ekspresijom pan B ćelijskih markera (CD20, CD19, CD22) sa tipičnim genetskim rearanžmanom t(14;18)(q32;q21). Histološki se gradira na graduse, pri čemu je od kliničkog značaja podela na niskogradusne (1 i 2) i visokogradusne (3A i 3B). FL je indolentan, ali dostupnim terapijskim modalitetima neizlečiv. Karakterišu ga periodi remisije i relapsa bolesti, pri čemu je svaki narednire lapssa kraćimtra janjem remisije.

Stratifikacija rizika u FL se vrši uz pomoć indeksa prognoze (FLIPI, FLIPI2), ali i savremenijih koji su precizniji, ali još uvek u domenu kliničkih trajala(m7FLI PI).

Tretman FL zavisi, pre svega, od simptomatskog ispoljavanja bolesti. U tom kontekstu aktivan nadzor bez terapijske intervencije je prihvatljiva opcija. Rani simptomatski stadijumi bolesti bez "Bulky" mase mogu se tretirati radioterapijom 24–30 Gy sa kurativnom intencom, uz eventualni dodatak Rituksimaba, koji ekstendira PFS [II C]. Rani stadijumi sa "Bulky" masom tretiraju se kao uznapredovala bolest. Uznapredovali stadijum III i IV tretiraju se indukcionom terapijom, ali bez kurativnog potencijala. U indukciji se primenjuje anti CD20 monoklonsko antitelo Rituksimab uz dodatak hemioterapijskog parnjaka: Bendamustin, ili antraciklin-bazirana hemioterapija (CHOP), koji nude dobar inicijalni odgovor, pri čemu Bendamustin pokazuje najduži PFS, ali bez signifikantne OS razlike. Indukcija sa anti CD20 + CVP je inferiorna, iako moguća opcija za starije bolesnike. Primena Obinutuzumaba u prvoj liniji umesto Rituksimaba, navodno, smanjuje procenat pacijenata iz grupe ranih relapsera (POD24), i nudi bolji PFS u odnosu na Rituksimab,re zultati su Galium trajala. Nakon uspešne indukcije terapija održavanja remisije do 2 godine primenom Rituksimaba/Obinutuzumaba dodatno poboljšava PFS, ali i OS. Iako Obinutuzumab nudi duži PFS u poređenju sa Rituksimabom, OS razlika je nesignifikantna [I B]. Relaps bolesti je redovna pojava, mada trajanje remisije može biti dugo. U prvom relapsu, odluka o terapiji zavisi od dužine trajanja remisije, starosti bolesnika, funkcionalne rezerve i dr. Rani relapseri, tzv gru pa POD24. pred - stavljaju suštinski najveći izazov u tretmanu FL. Reindukciona terapija primenom anti CD20 uz hemioterapiju koja nije inicijalno primenjena je prva ponuđena opcija, pri čemu visokodozna konsolidacija odgovora sa autolognom potporom uz terapiju održavanja predstavlja razumnu strategiju

[II B]. Lenalidomid+Rituksimab može biti opcija, rezultati su faze III trajala [II B]. Mlađi, fit pacijenti koji relapsiraju nakon autologne transplantacije u slučaju odgovora na *salvage* liniju mogu biti alogeno transplantovani [IV B]. Kasni relapseri mogu se lečiti reindukcijom sa anti CD20 i hemioterapijom koja nije primenjena inicijalno uz terapiju održavanja hemiosenzitivnog relapsa. Pojava CAR T ćelijske terapije i bispecifičnih monoklonskih antitela nude dramatičnu izmenu paradigme tretmana R/R FL. Mosunetuzumab (anti CD20/anti CD3) predstavlja moćno oruđe koje se iznedrilo u poslednje vreme nudeći šansu pre svega pacijentima kritične POD24 grupe, i onima koji su imali više od 2 relapsa. Rezultati faze II trajala pokazuju visok stepen postizanja kompletnih odgovora, ali pitanje OS zahteva vremensku validaciju. CAR T produkti, *axicaptagen-ciloleucel* (axi-cel) i *tisagenlecleucel* (tisa cel) pokazali su visok procenat odgovora u populaciji visokorizičnih pacijenata i onih sa multiplim relapsima.

Ključne reči: Folikularni limfom, tretman.

FOLLICULAR LYMPHOMA-CURRENT STANDARDS

Ivan Petković[1,2], **Aleksandar Popović**[2], **Irena Conić**[1,2]

[1] University of Nis, Faculty of Medicine, Department of Oncology, Serbia;
[2] University Clinical Centre Nis, Oncology Clinic, Serbia

Follicular lymphoma (FL) is the second most common adult B-cell lymphoma with an incidence of ≈ 5/100,000 in Western Europe. It is characterized by the expression of pan B-cell markers (CD20, CD19, CD22) with the typical genetic rearrangement t(14;18)(q32;q21). It is graded histologically into grades, where the division into low-grade (1 and 2) and high-grade (3A and 3B) is of clinical significance. FL is indolent, but incurable by available therapeutic modalities. It is characterized by periods of remission and relapse of the disease, with each subsequent relapse having a shorter duration of remission.

Risk stratification in FL is carried out by using prognostic indices (FLIPI, FLIPI2), and more precise one (m7FLIPI), but still in the domain of clinical trials.

The treatment of FL depends on the symptomatic disease presentation. In this context, active surveillance without therapeutic intervention is an acceptable option. Early symptomatic stages without a "Bulky" mass can be treated with radiotherapy 24-30 Gy with curative intent. The addition of Rituximab further extends PFS [II C]. Early stages with a "Bulky" mass are treated as advanced disease. Advanced stages III and IV are treated

with induction therapy, but without curative potential. In induction, the anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab is used with the addition of a chemotherapy counterpart: Bendamustine, or anthracycline-based chemotherapy (CHOP), which offer a favorable initial response. Bendamustine offers the longest PFS, but without a significant OS difference. Induction with anti CD20 + CVP is inferior, although a possible option for elderly. The use of the first line Obinutuzumab instead of Rituximab reportedly reduces the percentage of patients from the group of early relapse (POD24), and offers a better PFS compared to Rituximab, as the Galium trial reported. After successful induction, maintenance therapy for up to 2 years using Rituximab/Obinutuzumab further improves PFS, and OS. Although Obinutuzumab offers a longer PFS compared to Rituximab, the OS difference is non-significant [I B]. Relapse of the disease is expected, although the remission duration can be long. In the first relapse, the decision on therapy depends on the remission duration, the patient's age, functional reserve, etc. Early relapse, determined as POD24 group represent essential challenge in the treatment of FL.

Re-induction using anti-CD20 with non-cross resistant chemotherapy is the first option offered, while high-dose consolidation with autologous transplantation and maintenance therapy represents a reasonable strategy [II B]. Lenalidomide+Rituximab may be an option, phase III trial reported [II B]. Younger, fit patients relapsing after autologous transplantation may be offered allogeneic transplantation [IV B]. Late relapse can be treated by re-induction with anti-CD20 and chemotherapy that was not applied initially with maintenance therapy for chemosensitive relapse. The advent of CAR T cell therapy and bispecific monoclonal antibodies offer a dramatic paradigm shift in the treatment of R/R FL. Mosunetuzumab (anti-CD20/anti-CD3) has emerged recently, offering a chance primarily to patients in the critical POD24 group, and to those who have had more than 2 relapses. The phase II trial results show a high complete remission rates, but OS requires temporal validation. The CAR-T products, axicaptagen-ciloleucel (axi-cel) and tisagenlecleucel (tisa cel) have shown high response rates in the high-risk population and those with multiple relapses.

Keywords: Follicular lymphoma, treatment.

Literatura:

1. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32(3): 298–308.
2. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, et al. Obinutuzumab Versus Rituximab Immunochemotherapy in Previously Untreated iNHL: Final Results From the GALLIUM Study. Hemasphere 2023; 7(7): e919.

3. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2018; 379(10): 934–947
4. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022;23(8): 1055–1065.
5. Mohty R, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. Ther Adv Hematol 2022; 13: 20406207221142133.

MANAGEMENT OF INFILTRATED INFERIOR LARYNGEAL NERVE AND REQUIREMENTS FOR DECISION MAKING

Nada Santrac

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

Inferior laryngeal nerve invasion is the most common infiltration site in locally advanced T4 tumors, with a prevalence up to 70% of pts. It is most frequently seen in older age, larger tumor size, presence of lymph node metastases, aggressive histologic type and BRAF V600E mutated tumors.

Decision making on the nerve management includes several stages:

1. **preoperative evaluation**: imaging, laryngoscopy for vocal cord function;

2. **intraoperative assesment**: nerve identification, the point of suspected infiltration, characteristics of suspected invasion, nerve function assesment using *intraoperative neuromonitoring*, resection margin assessment with *intraoperative histopathology;*

3. **disease characteristics**: tumor histological type, M stage, the probability of disease recurrence, availability of neoadjuvant and adjuvant therapies and overall oncological benefit of nerve resection or preservation; whether there is an infiltration by primary tumor or by lymph nodes; whether there is invasion by the primary tumor or from the local recurrence; the residual disease after surgery;

4. **patients' factors and preferences**: age, comorbidities, vocation, patient's preferences and expectations;

5. **surgical expertise**: trained and qualified surgical team, high volume surgeons, specialized centers.

ESES consensus statement on advanced thyroid cancer from 2024 gives the most comprehensive overview on definitions and management of challenging advanced cases in clinical practice, giving clear expert opinions on nerve preservation vs. resection and how to properly evaluate every case and provide the best care for the patients**.**

Keywords: advanced thyroid cancer, inferior (recurrent) laryngeal nerve, infiltration (invasion)

ESSO & EYSAC: WHERE ARE WE NOW?

Nada Santrac

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

The European Society of Surgical Oncology (ESSO) was established in 1981, with a unique vision to *Cure Cancer Together* by advancing the science and practice of cancer surgery for the benefit of patients in Europe and beyond through education, research, innovation, and multidisciplinary care. Nowadays, ESSO has a network of over 4,000 members around the world.

ESSO Young Surgeons and Alumni Club (EYSAC) was established on October 17, 2010, in Bordeaux, by the ESSO Board of Directors, lead by Professor Riccardo Audisio, with aim to support young colleagues as they grow in surgical oncology and to engage them towards ESSO's goals. Nowadays, EYSAC has become an important pathway for young surgeons to play an active role in cancer care and to make an impact on surgical oncology globally. Through EYSAC, worldwide network of young ESSO members can connect, collaborate and contribute to ESSO's mission and vision by growing into young and capacitated leaders in the field of oncology.

EYSAC is run by a Steering Committee (SC) that contributes to the ESSO Annual Congress and numerous other educational courses and webinars run by ESSO Educational and Training Committee. EYSAC SC fosters an inclusive environment and provides immediate link with ESSO mentors, supporting early-career surgeons as they explore avenues for professional growth. EYSAC SC Chairs are members of the ESSO Board, which showcases the support and visibility that young leaders get within the society. EYSAC SC Chairs, from its founding until today, were, as follows: Pierre Mordant, France (2010-2012), Joost van der Voorst, Netherlands (2012-2014), Duveken Fontein, Netherlands (2014-2016), Karol Polom, Poland (2016-2018), Laura Lorenzon, Italy (2018-2020), Andreas Brandl, Germany (2020-2022), Carmela Caballero, Philippines (2022-2024) and Nada Santrac, Serbia (2024-2026). EYSAC SC representation from countries such as Serbia, Bulgaria, Romania, Czech Republic, India, Philippines, and Brazil, highlights its aspiration for inclusivity and diversity in leadership within surgical oncology.

In 2018, EYSAC National Representatives (NR) program was established under the lead of Karol Polom. The aim was to advocate ESSO's mission and promote its activities in local or regional hospitals and networks. NRs act as ESSO young ambassadors, providing a link between ESSO and ESSO National Affiliated Societies or national cancer centers. As ESSO's

force on the ground, they help increase ESSO visibility within their countries and contribute to the overall ESSO aim that is improving and harmonizing standards for surgical oncology training, patient care and research in Europe and beyond. NRs also share updates, innovations, and challenges in daily clinical practice from their local setting, and they can initiate conversations to address these challenges and develop ideas for collaborative projects. These interactions feed into ESSO, helping it to remain relevant and responsive while working towards harmonization of cancer surgery training and patient's surgical care globally.

ESSO is committed to improving cancer surgery training and education. It advocates that multidisciplinary and multi-professional collaboration initiated early in clinical training is vital to ensuring better outcomes for patients. EYSAC's dynamism and commitment helps ESSO adapt to the fast-changing landscape of cancer care and research. It is a training ground for early-career surgeons who would like to pursue the path of leadership in surgical oncology, a starting point for ESSO members to widen their perspective about cancer care and contribute towards improving surgical oncology education and research globally. As EYSAC's impact grows, there is a clear vision that, what started as a simple young surgeons and alumni club, needs to become one of the ESSO's committees that stands as an important integral part of ESSO, committed to helping improve education, collaboration, and career development for young surgeons across Europe and beyond.

Keywords: ESSO, EYSAC, surgical oncology, cancer research, education, surgical oncology training

References:

1. Marks IH, Patel SB, Holmer H, Billingsley ML, Philipo GS. Letter from the future surgeons of 2030. Vol. 386, The Lancet. 2015.
2. Sullivan R, Alatise OI, Anderson BO, Audisio R, Autier P, Aggarwal A, et al. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. Lancet Oncol [Internet]. 2015 Sep [cited 2016 Mar 22];16(11):1193–224. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515002235
3. Are C, McMasters KM, Giuliano A, Yanala U, Balch C, Anderson BO, et al. Global Forum of Cancer Surgeons: Perspectives on Barriers to Surgical Care for Cancer Patients and Potential Solutions [Internet]. Vol. 26, Annals of Surgical Oncology. Springer New York LLC; 2019 [cited 2021 Mar 22]. p. 1577–82. Available from: https://doi.org/10.1245/s10434-019-07301-2

4. Are C, Caniglia A, Malik M, Cummings C, Lecoq C, Berman R, et al. Variations in training of surgical oncologists: Proposal for a global curriculum. European Journal of Surgical Oncology [Internet]. 2016; 42(6): 767–78. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.04.004
5. Are C, McMasters KM, Giuliano A, Balch C, Anderson BO, Berman R, et al. Global Forum of Cancer Surgeons: A Steady Voice for Cancer Surgeons to Improve Surgical Care for Cancer Patients Globally [Internet]. Vol. 25, Annals of Surgical Oncology. Springer New York LLC; 2018 [cited 2021 Mar 22]. p. 2114–6. Available from: https://doi.org/10.1245/s10434-018-6553-z

PREVENCIJA NASTANKA BOLESTI KOD ZDRAVIH NOSILACA MUTACIJA I TOK BOLESTI KOD OBOLELIH OD NASLEDNOG KARCINOMA DOJKE

Marko Spasić

Klinika za opštu hirurgiju, UKC Kragujevac, Srbija; Katedra za hirurgiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija

Još 40-ih godina prošlog veka počela je potraga za genom koji je povezan sa nastankom karcinoma dojke. Za otkriće da karcinom dojke može biti nasledan zaslužna je Mary Claire King, američka genetičarka, koja je 90-ih godina dokazala da je BRCA 1 (BReast CAncer gene 1) genski lokus koji se nalazi na dugom kraku hromozoma 17 zadužen za hereditarni karcinom dojke. Kasnije je ista uloga dokazana i za BRCA 2 gen koji se nalazi na dugom kraku hromozoma 13. Kod osoba do 70 godina koje imaju normalan BRCA gen rizik za nastanak karcinoma dojke iznosi 13%, kod onih koje imaju mutaciju BRCA 1 gena taj rizik iznosi 55 do 72%, dok osobe koje imaju mutaciju BRCA 2 gena su u riziku 45 do 69% da tokom života dobiju karcinom dojke. Osim za karcinom dojke, nosioci BRCA mutacija su u riziku i za nastanak karcinoma ovarijuma, za BRCA 1 mutaciju taj rizik iznosi 39 do 46%, dok za BRCA 2 mutaciju 10 do 27%, kod žena do 70 godina starosti.

Strategija prevencije nastanka karcinoma dojke kod zdravih nosilaca mutacija gena BRCA 1 i BRCA 2 podrazumeva nehirurške i hirurške metode. Nehirurške metode u sekundarnoj prevenciji podrazumevaju uzimanje lekova kao što su tamoksifen ili inhibitori aromataze, kao i rani skrining tj godišnje snimanje dojki magnetnom rezonancom i mamografom i to mnogo ranije nego kod žena koje nisu nosioci mutacija. Uloga primene ovih lekova u primarnoj prevenciji nastanka karcinoma dojke do sada nije prospektivno ispitivana. Trenutno se u prospektivnoj randomizovanoj kliničkoj studiji „BRCA-P" ispituje uloga osteoprotektivnog leka denosumab-a, inhibitora RANK (aktivatora receptora nuklearnog faktora kapa beta) puta, za koji se u animalnom modelu pokazalo da ima antitumorski efekat. Svakako najefektivniju preventivnu ulogu u smanjenu rizika za nastanak karcinoma dojke imaju hirurške metode prevencije i to hirurgija redukcije rizika koja podrazumeva profilaktičku bilateralnu mastektomiju sa ili bez rekonstrukcije dojke implantima.

Sa druge strane, za nosioce mutacija BRCA gena koji tokom života dobiju karcinom dojke postoje različita mišljenja da li je poštedna operacija ipsilateralne dojke bezbedna, s obzirom na to da su pacijenti u većem riziku za recidiv u istoj dojci kao i za novi karcinom u kontralateralnoj dojci, ili je neophodno odmah uraditi mastektomiju ipsilateralne i profilaktičku mastektomiju kontralateralne dojke. Poštedne operacije dojke nisu povezane

sa lošijim preživljavanjem i mogu biti prihvatljiva opcija za pacijente sa mutacijama BRCA gena kod kojih je dijagnostikovan karcinom dojke. Hirurgija redukcije rizika se može uraditi i u odloženom pristupu, nakon završenog primarnog lečenja karcinoma dojke.

Biopsija sentinel limfnih čvorova u profilaktičkoj mastektomiji je kontroverzna. Nosioci BRCA mutacija imaju veću incidencu okultnog karcinoma čija učestalost iznosi do 5%, od čega su polovina invazivni karcinomi. Obavezna je procena kliničke korisnosti biopsije sentinel limfnih čvorova kod planirane profilaktičke mastektomije. Podaci iz literature ne podržavaju sentinel biopsiju kod profilaktičke mastektomije kao rutinsku metodu.

Pacijenti sa karcinomom dojke koji su nosioci mutacija BRCA gena se mogu odlučiti i za profilaktičko hirurško uklanjanje jajnika i jajovoda u nekom trenutku nakon završenog lečenja karcinoma dojke, a u zavisnosti od strarosti, hormonskog statusa, planiranja porodice kao i rizika za nastanak karcinoma jajnika.

Ključne reči: karcinom dojke, BRCA 1/2, mutacije, profilaktička mastektomija, hirurgija

PREVENTION OF DISEASE IN HEALTHY MUTATIONS CARRIERS AND COURSE OF DISEASE IN PATIENTS WITH HEREDITARY BREAST CANCER

Marko Spasić

Clinic for General Surgery, University Clinical Center Kragujevac, Serbia; Department of Surgery, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia

As early as the 1940s, the search for a gene associated with the development of breast cancer began. The discovery that breast cancer can be hereditary is credited to Mary Claire King, an American geneticist, who in the 1990s proved that BRCA 1 (Breast Cancer gene 1), a genetic locus located on the long arm of chromosome 17, is responsible for hereditary breast cancer. Later, the same role was proven for the BRCA 2 gene located on the long arm of chromosome 13. In individuals up to 70 years old with a normal BRCA gene, the risk of developing breast cancer is 13%. In those with a BRCA 1 gene mutation, this risk is between 55 and 72%, while those with a BRCA 2 gene mutation have a 45 to 69% lifetime risk of developing breast cancer. In addition to breast cancer, BRCA mutation carriers are also at risk for ovarian cancer, with the risk for BRCA 1 mutations ranging from 39 to 46%, and for BRCA 2 mutations from 10 to 27%, in women up to 70 years of age.

The strategy for preventing breast cancer in healthy carriers of BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations includes both non-surgical and surgical methods. Non-surgical methods in secondary prevention include taking medications such as tamoxifen or aromatase inhibitors, as well as early screening, i.e., annual breast imaging with magnetic resonance and mammography, much earlier than for women who are not mutation carriers. The role of these medications in primary prevention of breast cancer has not been prospectively studied so far. Currently, the role of the osteoprotective drug denosumab, a RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa B) pathway inhibitor, which has shown antitumor effects in animal models, is being investigated in the prospective randomized clinical trial "BRCA-P." Nevertheless, the most effective preventive role in reducing the risk of breast cancer is held by surgical methods, specifically risk-reducing surgery, which includes prophylactic bilateral mastectomy with or without breast reconstruction using implants.

On the other hand, for BRCA mutation carriers who develop breast cancer during their lifetime, there are differing opinions on whether breast-conserving surgery of the ipsilateral breast is safe, given the higher risk of recurrence in the same breast and the development of new cancer in the contralateral breast, or whether ipsilateral mastectomy and prophylactic mastectomy of the contralateral breast should be performed immediately. Breast-conserving surgeries are not associated with poorer survival and may be an acceptable option for patients with BRCA mutations who are diagnosed with breast cancer. Risk-reducing surgery can also be performed in a delayed approach, after the completion of primary breast cancer treatment.

Sentinel lymph node biopsy during prophylactic mastectomy is controversial. BRCA mutation carriers have a higher incidence of occult cancer, which occurs in up to 5% of cases, half of which are invasive cancers. The clinical utility of sentinel lymph node biopsy in planned prophylactic mastectomy must be assessed. Data from the literature do not support routine sentinel biopsy in prophylactic mastectomy.

Breast cancer patients who are BRCA mutation carriers may also opt for prophylactic surgical removal of the ovaries and fallopian tubes at some point after the completion of breast cancer treatment, depending on their age, hormonal status, family planning, and the risk of developing ovarian cancer.

Keywords: breast cancer, BRCA 1/2, mutations, prophylactic mastectomy, surgery.

References:

1. Yadav S, Reeves A, Campian S, Sufka A, Zakalik D. Preoperative genetic testing impacts surgical decision making in BRCA mutation carriers

with breast cancer: a retrospective cohort analysis. Hered Cancer Clin Pract. 2017 Jul 26; 15:11.
2. Singer CF. Nonsurgical Prevention Strategies in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Breast Care (Basel). 2021 Apr; 16(2): 144–148.
3. Narod SA. Choices for cancer prevention for women with a BRCA1 mutation? a personal view. Hered Cancer Clin Pract. 2023 Nov 29; 21(1): 26.
4. Giannakeas V, Cadarette SM, Ban JK, Lipscombe L, Narod SA, Kotsopoulos J. Denosumab and breast cancer risk in postmenopausal women: a population-based cohort study. Br J Cancer. 2018 Nov; 119(11): 1421–1427.
5. Bertozzi S, Londero AP, Xholli A, Azioni G, Di Vora R, Paudice M, Bucimazza I, Cedolini C, Cagnacci A. Risk-Reducing Breast and Gynecological Surgery for BRCA Mutation Carriers: A Narrative Review. J Clin Med. 2023 Feb 10; 12(4): 1422.
6. Zaluzec EK, Sempere LF. Systemic and Local Strategies for Primary Prevention of Breast Cancer. Cancers. 2024; 16(2): 248.
7. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. Ther Adv Med Oncol. 2017 Aug; 9(8): 519–531.

MOGUĆNOST PRIMENE RILA ESEJA U SAVREMENOJ KLINIČKOJ PRAKSI

Jelena Stanić[1,2], **Ivana Matić**[1], **Tatjana Stanojković**[1], **Marina Nikitović**[1,2]

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

Više od polovine pacijenata sa rakom bude podvrgnuto radioterapiji (RT) kao jednim od modaliteta onkološkog lečenja. U mnogim slučajevima, RT sprečava pojavu lokalnog recidiva i poboljšava ukupno preživljavanje. Shodno tome, kasna toksičnost izazvana zračenjem postaje sve važnije pitanje. Odnos rizika i koristi od primene RT mora biti uravnotežen između lokalne kontrole bolesti i oštećenja normalnog tkiva. Široko prihvaćene međunarodne smernice kao što je QUANTEC preporučuju dozna ograničenja za svaki organ u riziku kako bi se ograničila toksičnost RT. Međutim, individualni odgovori pacijenata su heterogeni. Oko 5–10% pacijenata koji se leče RT razvijaju tešku kasnu toksičnost. Zbog toga su potrebni funkcionalni eseji tj. biomarkeri za određivanje radiosenzitivnosti pre započinjanja RT sa ciljem određivanja optimalnog terapijskog pristupa. Biomarkeri tj. prediktivni testovi za predviđanje koja grupa pacijenata će razviti komplikacije nakon zračenja mogu se koristiti za optimizaciju RT tretmana omogućavajući kliničarima da aplikuju veće doze zračenja kojom se postiže bolja lokalna kontrola bolesti kod pacijenata sa niskim rizikom od razvoja RT toksičnosti. Nasuprot tome, pacijenti sa povećanim rizikom od razvoja ozbiljne radijacione toksičnosti mogu biti kandidati za izmenjeni režim RT (niže doze, alternativne šeme frakcionisanja), promenu modaliteta lečenja (hirurgija umesto RT) ili blagovremeno uvođenje farmakološke terapije za ublažavanje simptoma.

Pre dvadeset godina razvijen je prediktivni test zasnovan na određivanju stepena apoptoze limfocita izazvane zračenjem (engl. radiation-induced lymphocyte apoptosis, RILA). Godine 2005, objavljena je prospektivna studija od 400 pacijenata lečenih radikalnom RT kojom je pokazana značajna korelacija između apoptoze CD4 + i CD8+ T limfocita i kasne radijacione toksičnosti Gr 2 i 3. Vrednosti RILA >16% su bile značajno povezane sa veoma niskim rizikom od kasne toksičnosti Gr ≥2. Nasuprot tome, vrednosti RILA ispod 10% bile su snažno povezane sa teškim kasnim komplikacijama. Foro i saradnici su potvrdili značajnu korelaciju između zračenjem uzrokovane apoptoze CD4 + limfocita i genitourinarne toksičnosti kod 214 pacijenata sa karcinomom prostate lečenih RT. Kasnija ispitivanja su potvrdila ove podatke za različite lokalizacije tumora (dojka, prostata, glava i vrat). Nedavno, prospektivno multicentrično ispitivanje u Francuskoj, koje je uključilo više od 500 pacijentkinja sa karcinomom dojke, sugerisalo je da RILA može predvideti rizik od fibroze dojke izazvane zračenjem.

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije je u maju 2021. godine pokrenuo prospektivnu kliničku studiju sa ciljem da se ispita moguća povezanost stepena apoptoze CD4 + i CD8 + T limfocita I neželjenih reakcija na RT. Uključeno je sto pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate lečenih savremenom RT tehnikom - intenzitetom modulisanom RT (engl. Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT). Periferna krv pacijenata je uzorkovana pre početka RT. Sledećeg dana uzorci su ozračeni sa 8 Gy. Kao kontrolni uzorci korišćeni su neozračeni uzorci krvi. Procenat CD4 + i CD8 + T limfocita u apoptozi određivan je protočnom citometrijom. Cilj studije je ispitivanje povezanosti između niskog, srednjeg i visokog stepena apoptoze CD4 + i CD8 + T limfocita uzrokovane zračenjem i akutne i kasne radijacione toksičnosti.

Selekcija pacijenata sa povećanim rizikom za razvoj radijacione toksičnosti je izuzetno važna u određivanju optimalnog, personalizovanog terapijskog pristupa sa ciljem dugoročnog očuvanja kvaliteta života pacijenata.

Ključne reči: karcinom prostate; radioterapija; radijaciona toksičnost; apoptoza T limfocita

RILA TEST IN MODERN CLINICAL PRACTICE

Jelena Stanić[1,2], **Ivana Matić**[1], **Tatjana Stanojković**[1], **Marina Nikitović**[1,2]

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

More than half of patients with cancer undergo radiation therapy (RT) as part of their treatment strategy. In many cases, RT prevents recurrence at the main tumor site and improves overall survival. Consequently, long-term radiation-induced toxicity is becoming an increasingly important issue. The risk-benefit ratio for RT is balanced between tumor control and injury to normal tissue. Widely accepted international guidelines such as QUANTEC recommend dose constraints for each organ at risk in order to limit radiation-induced toxicity. However, individual patient responses are heterogeneous. About 5–10% of patients receiving RT develop severe late toxicity. Therefore, biomarkers are needed to determine radiosensitivity before treatment and individualize risk assessment. Biomarkers to predict which patients will develop complications after RT could be used to customize treatment planning by allowing clinicians to prescribe higher doses of radiation, which could lead to better tumor control for patients at low risk for developing complications. Moreover, a biomarker that identifies the radiosensitivity of a specific patient prior to therapy

could guide the selection of a lower radiation dose or even an alternate therapeutic approach omitting RT to minimize radiation dose to normal tissue in high-risk patients.

Twenty years ago, a predictive assay based on radiation-induced lymphocyte apoptosis (RILA) quantification was developed. This assay evaluated the quantity of peripheral blood lymphocytes dying by apoptosis after ionizing radiation exposure (8Gy). In 2005, a prospective study of 400 patients treated with curative-intent radiotherapy was published and highlighted the significant correlation between CD4+ and CD8+ T lymphocyte apoptosis and grade 2 or 3 radiation-induced late toxicity. Overall, RILA values >16% were significantly associated with a very low risk of grade ≥ 2 late toxicity. Conversely, RILA values below 10% were strongly associated with severe late complications. Foro et al. confirmed the significant correlation between radiation-induced apoptosis of CD4+ T lymphocytes and genitourinary toxicity in 214 patients with prostate cancer (PC) treated with RT. Subsequent trials have confirmed these data for various tumor locations (breast, prostate, head and neck). More recently, a prospective multicenter French trial including >500 breast cancer patients suggested that RILA can predict the risk of radiation-induced breast fibrosis.

The Institute of Oncology and Radiology of Serbia initiated a clinical study in May 2021 with the goal of examining a possible connection between the level of apoptosis of T lymphocytes (CD4+ and CD8+) and adverse reactions to RT. Included were one hundred patients with localized prostate cancer (PC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT). We took the peripheral blood prior to initiating RT. The samples were irradiated with 8 Gy of radiation the following day. Non-irradiated blood samples were used as control samples. The percentage of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in apoptosis was determined by flow cytometry. The possible associations between low, medium, and high apoptosis levels of T lymphocytes and acute and late radiotoxicity are examined. Predicting which patients will develop radiotoxicity is important in determining the optimal personalized therapeutic approach with the goal of long-term preservation of the patient's quality of life.

Keywords: prostate cancer; radiation therapy; radiation toxicity; T lymphocyte apoptosis

References:

1. Mirjolet C, Merlin JL, Truc G, Noël G, Thariat J, Domont J, Sargos P, Renard-Oldrini S, Ray-Coquard I, Liem X, Chevreau C, Lagrange JL, Mahé MA, Collin F, Bonnetain F, Bertaut A, Maingon P. RILA blood biomar-

ker as a predictor of radiation-induced sarcoma in a matched cohort study. EBioMedicine. 2019 Mar; 41: 420–426.

2. Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O., Eisbruch A., Jackson A., Marks L.B. Quantitative analyses of Normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76(3 Suppl): S3–S9.
3. Bourgier C., Lacombe J., Solassol J., Mange A., Pelegrin A., Ozsahin M. Late side-effects after curative intent radiotherapy: identification of hypersensitive patients for personalized strategy. Crit Rev Oncol Hematol. 2015; 93(3): 312–319.
4. Ozsahin M., Ozsahin H., Shi Y., Larsson B., Wurgler F.E., Crompton N.E. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 38(2): 429–440.
5. Ozsahin M., Crompton N.E., Gourgou S., Kramar A., Li L., Shi Y. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. Clin Cancer Res. 2005; 11(20): 7426–7433.
6. Foro P., Algara M., Lozano J., Rodriguez N., Sanz X., Torres E. Relationship between radiation-induced apoptosis of T lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 88(5): 1057–1063.
7. Schnarr K., Boreham D., Sathya J., Julian J., Dayes I.S. Radiation-induced lymphocyte apoptosis to predict radiation therapy late toxicity in prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74(5): 1424–1430.
8. Azria D., Riou O., Castan F., Nguyen T.D., Peignaux K., Lemanski C. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective Multicenter French trial. EBioMedicine. 2015; 2(12): 1965–1973.

MikroRNK u lečenju glioblastoma

Danijela Stanisavljević Ninković

[1] Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Glioblastom (GBM) je najčešći i najagresivniji primarni maligni tumor mozga i karakteriše ga visoka stopa motaliteta i mobiditeta. Zbog infiltrativne prirode i lokalizacije GBM, standardna terapija je agresivna i obuhvata hirurško lečenje praćeno radioterapijom u kombinaciji sa hemoterapijom. Uprkos multimodalnoj terapiji, prognoza za pacijente je loša, sa ukupnim preživljavanjem od 12 do 14 meseci. S obzirom da GBM pripada grupi radiorezistentnih tumora, upravo otpornost na zračenje, naročito kod relapsa nakon radioterapije, predstavlja glavni izazov moderne radioterapije GBM. Zbog toga je pronalazak lekova ili molekula koji mogu prevazići ovaj nedostatak od bitnog značaja za dalji razvoj efikasne radioterapije.

miRNK su mali nekodirajuci RNK molekuli sa regulatornim funkcijama u svim biološkim i patološkim procesima što postižu regulacijom ekspresije gena na post-transkripcionom nivou. Mnoge miRNK imaju aberantnu ekspresiju u GBM usled brojnih faktora, kao što su amplifikacija ili delecija miRNK, aberantna transkripciona kontrola miRNK, ili disregulisana epigenetska modifikacija. Disregulisane miRNK mogu da igraju ulogu u patogenezi i razvoju GBM, ili u inhibiciji GBM. Zbog svojih karakteristika, miRNK predstavljaju atraktivne kandidate za ciljane terapijske molekule protiv GBM. miRNK se mogu koristiti i kao važni markeri bioloških aktivnosti GBM ćelija, kao što su proliferacija, migracija, invazija, konvencionalna radioterapija i otpornost na hemoterapiju, kao i biomarkeri prognoze GBM.

Napredak u razumevanju biologije miRNK, zajedno sa napretkom nanotehnologije, može nas približiti novom dobu personalizovane medicine za pacijente sa GBM. Terapija GBM zasnovana na miRNK može učiniti tretman jednog od najagresivnijih i najsmrtonosnijih tumora mozga sigurnijim i efikasnijim za pacijente.

Ključne reči: mikroRNK, glioblastom, miRNK-terapija

MicroRNAs – towards management of glioblastoma

Danijela Stanisavljević Ninković

Institute of molecular genetics and genetic engineering, University of Belgrade

Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive primary malignant brain tumor and is characterized by high mortality and morbidity

rates and unpredictable clinical behavior. The disappointing prognosis for patients with GBM even after traditional treatments such as surgery and postoperative radiation and chemotherapy has prompted the researchers to look for specific targets to provide new insights into the development of modern therapies.

miRNAs are small non-coding RNA molecules with regulatory functions in all biological and pathological processes. They play important roles in regulating gene expression and modulate up to 60% of protein-coding genes in the human genome. Numerous factors, such as the amplification or deletion of miRNA genes, aberrant transcriptional control of miRNAs, dysregulated epigenetic modifications, and flaws in the machinery of miRNA biogenesis, contribute to the dysregulation of miRNA expression in human cancer. Dysregulated miRNAs impact the hallmark of cancer, such as maintaining proliferative signaling, eluding growth suppressors, preventing cell death, initiating invasion and metastasis, and triggering angiogenesis.

Various miRNAs play roles in the pathogenesis and development of GBM, and many miRNAs have been confirmed to be associated with the inhibition of GBM. Many miRNAs are dysregulated in GBM and act as tumor suppressors or oncogenes by altering proliferation, cell cycle progression, aggressiveness, migration, tumor cell differentiation and apoptosis of GBM. miRNAs are also recognized as a GBM microenvironment modulators.

As novel molecules, miRNAs represent an attractive candidate for targeted therapies against GBM because miRNAs direct the posttranscriptional regulation of entire signaling network of genes within the cells involved in various pathogenesis events. miRNAs may be used as important genetic markers of the biological activities of GBM cells, such as proliferation, migration, invasion, conventional radiotherapy and chemotherapy resistance, as well as biomarkers of GBM prognosis. The use of miRNAs as therapeutic interventions is based on the idea that the expression of miRNAs is dysregulated in GBM and that the malignant phenotype can be restored by targeting miRNAs. The most common strategy is to ablate the function of miRNAs or to restore the expression of silenced miRNAs. Both of these approaches may facilitate new discoveries for GBM therapeutics. In addition, miRNAs in combination with conventional chemo- and radiotherapy also show a promising outcome for GBM treatment.

It is clear that the focus of future research need to be on understanding of the effects that miRNAs have on the transcriptional network and how they are related to the remarkable capacity of GBM to grow rapidly while avoiding the immune system. The advancements in understanding of miRNA biology, together with the expanding area of the field of nanotech-

nology poised to address the critical issue of delivery, can moved us closer to the possibility for successful miRNA-based treatment for GBM. miRNAs can be new goals in diagnosis and therapy, ultimately leading to a new age of personalized medicine for cancer patients.

Key words: microRNAs, glioblastoma, miRNA-based therapy

References:

1. Balint V, Peric M, Dacic S, Stanisavljevic Ninkovic D, Marjanovic J, Popovic J, Stevanovic M, Lazic A. The Role of SOX2 and SOX9 Transcription Factors in the Reactivation-Related Functional Properties of NT2/D1-Derived Astrocytes. Biomedicines. 2024 Apr 3; 12(4): 796. doi: 10.3390/biomedicines12040796. PMID: 38672150; PMCID: PMC11048103.
2. Stevanovic M.; Lazic A.; Schwirtlich M.; Stanisavljevic Ninkovic D. (2023). The Role of SOX Transcription Factors in Ageing and Age-Related Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(1), 851.
3. Stevanovic M., Stanisavljevic Ninkovic D., Mojsin M., Drakulic D., Schwirtlich M. (2022). Interplay of SOX transcription factors and microRNAs in the brain under physiological and pathological conditions. Neural Regeneration Research, 17, 2325–2334.
4. Balint V., Stanisavljevic Ninkovic D., Anastasov N., Lazic S., Kovacevic-Grujicic N., Stevanovic M., Lazic A, (2021). Inhibition of miR-21 Promotes Cellular Senescence in NT2-Derived Astrocytes. Biochemistry (Moscow), 86, 1434–1445
5. Stanisavljevic, D., Popovic, J., Petrovic, I., Davidovic, S., Atkinson M. J., Anastasov, N., & Stevanovic M. (2019). Radiation effects on early phase of NT2/D1 neural differentiation in vitro. International Journal of Radiation Biology, 95, 1627–1639.

Clinical Trials in Slovakia

Daniela Svetlovska

National Cancer Institute (NCI), Bratislava, Slovakia

Health research leads to the development of new therapies, and a remarkable improvement in health care and public health[1]. System support to health research is therefore necessary.

Department of clinical trials in National Cancer Institute in Bratislava, Slovakia acts as a professional support of clinical trials for 30 years. Department supports academic clinical trials and colaboratiion with non profit organisations and also sponsored trials. About 1500 patients were enrolled (since year) 2000 and more than 300 interventional clinical trials phase I-IV were performed (since 1998).

In 2018 for the first time legislative support for research departments in hospitals in Slovakia was esteblished by Ministry of Health (Ministerial Order No. 4/2018). Order incorpotrated clinical trial and biomedical research organizational units as a standard part of healthcare facilities, defined their activities and the need for minimum positions. The order was inspired by the Department of clinical trials at NCI Bratislava and created also with its help.

Only 3 month after the order was issued, 12 departments of clinical trials and 7 departments of biomedical research were established in Slovakia.

Clinical research leads to increased healthcare, clinical trials allow patients access to costly innovative treatments and apply the latest diagnostic and therapeutic procedures.

Key words: Research, Clinical trials, Slovakia

References:

1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9571/, 9.10.2024
2. Svetlovska D. Drgona L, Mego M et al. Organizačná podpora klinického skúšania a biomedicínskeho výskumu v zdravotníckych zariadeniach v SR, Zdravotnícke noviny 32/2019, page 7

ORAL PRESENTATIONS

PREDIKTORI DUŽINE PERIODA BEZ PROGRESIJE BOLESTI (PROGRESSION FREE SURVIVAL, PFS) U SISTEMSKOM LEČENJU KARCINOMA DOJKE PRIMENOM RIBOCIKLIBA U KOMBINACIJI SA HORMONSKOM TERAPIJOM

Vojislav Ćosović, Teodora Novaković, Simonida Bobić, Slobodan Kutić, Jovana Mijucić, Lidija Pavlović, Anđela Karaferić, Milana Matović, Marijana Milović-Kovačević

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, 11 000 Belgrade, Pasterova 14, Serbia.

Uvod: Ribociklib pripada grupi lekova CDK4-6 inhibitori i registrovan je u kombinaciji sa hormonskom terapijom(ET) za lečenje hormon-receptor pozitivnog(HR+), HER2 negativnog(HER2-) metastatskog karcinoma dojke u inicijalno 4. kliničkom stadijumu ili relapsu prethodno lečenog ranogkar cinomadoj ke.

Cilj rada: Poređenje trajanja perioda bez progresije bolesti (PFS-a) unutar specifičnih kategorija ispitivane grupe radi utvrđivanja prediktora terapijskogod govora.

Metode: U ovoj deskriptivnoj retrospektivnoj studiji analizirani su podaci iz istorija bolesti 108 pacijentkinja sa dijagnozom HR+HER2- metastatskog karcinoma dojke, lečene primenom ribocikliba uz ET na IORS u periodu 24.03.2022-01.08.2024. godine. PFS je poređen unutar kategorija: starosti u trenutku započinjanja lečenja: ≤50 godina (28 pacijentkinja, 25.9%) vs >50 godina (80 pacijentkinja, 74.1%), stadijuma u kome je bolest otkrivena: inicijalno metastatska bolest (47 pacijentkinja, 43,5%) vs. relaps lečenog ranog karcinoma dojke (61 pacijentkinja, 56.5%), lokalizaciji sekundarnih depozita: prisustvo (60 pacijentkinja, 55.6%) vs odsustvo visceralnih metastaza (48 pacijentkinja, 44.4%). Za prikaz preživljavanje PFS korišćena je Kaplan-Meier product-limit metoda a za njihov opis korišćene su medijane Survival-Analysis i odgovarajući 95% intervali poverenja (95%CI). Za testiranje razlika u PFS, u odnosu na parametre od značaja, korišćen je Log-rank test.

Rezultati: Medijana PFS-a u grupi ≤50 godina je bila 12 meseci dok je kod pacijentkinja >50 godina medijana PFS-a bila 14 meseci (p= 0.57). Medijana PFS-a inicijalno metastatske prezentacije je bila 12 meseci, u grupi pacijentkinja sa relapsom 13 meseci (p= 0.45). Medijana PFS-a je iznosila 10 meseci u grupi sa visceralnim mestastazama, u grupi sa nevisceralnim iznosila je 16 meseci (p= 0.11).

Zaključak: Upoređujući medijane PFS-a, nije dokazana statistička značajnost u zavisnosti od dobi kada je lečenje započeto, kao ni stadijuma u kome je bolest dijagnostikovana, dok je jasan trend dužeg PFS-a viđen kod pacijentkinja sa nevisceralnim depozitima u odnosu na grupu sa visceralnim

metastazama. Pokazani trend u trenutku praćenja od 2,5 godine nije dokazan statističkom značajnošću ali se u daljem praćenju može smatrati prediktorombo ljeg ishoda lečenja.

Ključne reči: Ribociklib, upoređivanje medijane PFS, životna dob, klinički stadijum,vi sceralneme tastaze,ne visceralneme tastaze.

Predicting factors for progression free survival (PFS) in breast cancer patients treated with Ribociclib with endocrine therapy (ET)

Vojislav Ćosović, Teodora Novaković, Simonida Bobić, Slobodan Kutić, Jovana Mijucić, Lidija Pavlović, Anđela Karaferić, Milana Matović, Marijana Milović-Kovačević

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, 11 000 Belgrade, Pasterova 14, Serbia.

Introduction: Ribociclib, a cyclin-dependent-kynase inhibitor, is registered in combination with ET as first line treatment for hormone-receptor positive (HR+), HER2negative (HER2-) metastatic breast cancer.

Aim: Defining predicting factors for therapeutic outcomes comparing median PFS between three specific categories.

Methods: This retrospective descriptive study investigated 108 patients treated with Ribociclib and ET at Institute for oncology and radiology of Serbia in period 24.03.2022-01.08.2024. Median PFS was compared depending on age when treatment started: ≤50 years (28 patients, 25.9%) vs >50 years (80 patients, 74.1%), clinical stage in which the patients were diagnosed - initially metastatic (47 patients, 43.5%) vs relapse of previously treated breast cancer (61 patients, 56.5%), localisation of metastases - visceral (60 patients, 55.6%) vs non-visceral metastases (48 patients, 44.4%). Kaplan-Meier product-limit method was used to show PFS and Survival Analysis medians and corresponding 95% confidence intervals (95%CI) were used for their description. The Log-rank test was used to test differences in PFS, in relation to parameters of importance.

Results: Among patients included in the study median PFS in ≤50 years group was 12 months compared to 14 months median PFS in >50 years patient group (p= 0.57) . Median PFS in initially metastatic group patients was 12 months vs 13 months in group of patients who started Ribociclib and ET when relapse of previously treated breast cancer was diagnosed (p= 0.45). Median PFS in visceral metastatic presentation group was 10 months compared to 16 months in non-visceral patients (p= 0.11).

Conclussion: Comparing median PFS between three categories, there was no statistically significant difference found in median PFS according to patient age when therapy started and clinical stage in which the patients were initially diagnosed, while the results in visceral vs non-visceral comparison showed a tendency in context of longer PFS, although no statistical significance was proven at 2,5 years of follow up, this factor could be predictor of better therapeutic outcome.

Keywords: Ribociclib, median PFS comparison, patient age, clinical stage, visceral metastasis, non-visceral metastasis.

PRIMENA ANTI-PDL1 INHIBITORA, AVELUMABA, KOD PACIJENATA SA UZNAPREDOVALIM I METASTATSKIM UROTELIJALNIM KARCINOMOM – ISKUSTVO KLINIKE ZA ONKOLOGIJU UKC NIŠ

Milan Čevrljaković[1], Vesna Stojanović[1], Aleksandra Dimitrijević[1], Mirjana Todorović Mitić[1], Dane Krtinić[1,2], Kristina Janković[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija

Uvod: Nakon sprovedene platina-bazirane hemioterapije većina pacijenata sa uznapredovalim i metastatskim urotelijalnim karcinomom progredira unutar 9 meseci, dok je medijana ukupnog preživljavanja svega 14 meseci. Uvođenje imunoterapije održavanja, anti-PDL1 inhibitora, avelumaba, značajno je produžilo stopu ukupnog preživljavanja u navedenoj populacijipa cijenata.

Cilj rada: Ispitati efikasnost i bezbednosni profil avelumaba među pacijentimasauz napredovalimime tastatskimuro telijalnimkar cinomom.

Metode: Na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš sproveli smo deskriptivnu retrospektivnu analizu koja je uključila 8 pacijenata sa uznapredovalim i metastatskim urotelijalnim karcinomom lečenih avelumabom, uz evaluaciju terapijskog odgovora, u periodu od januara 2022.go dinedo oktobra 2024. godine.

Rezultati: Šest pacijenata (75%) su muškarci. Prosečna starost pacijenata bila je 61±5 godina. Mokraćna bešika bila je najčešće primarna lokalizacija – kod sedam pacijenata (87.5%), kod jednog pacijenta (12.5%) bubrežni pijelon. Najčešće mesto metastaza bila su pluća – 62.5%, limfne žlezde – 37.5%, a jetra i kosti kod 12.5% pacijenata. Gemcitabin + Cisplatin bio je prva terapijska linija kod šest pacijenata (75%), a Gemcitabin+Carboplatin kod dva pacijenta

(25%). Kod jednog pacijenta (12.5%) zabeležena je kompletna regresija promena, a kod ostalih sedam (87.5%) parcijalni odgovor nakon hemioterapije. Prilikom uvođenja imunoterapije ECOG performans status kod tri pacijenta (37.5%) bio je 0, kod ostalih (62.5%) 1. Najbolji terapijski odgovor nakon primene avelumaba u vidu kompletne regresije zabeležen je kod 2 pacijenta (25%), parcijalna regresija takođe kod dva pacijenta (25%), stabilna bolest kod jednog pacijenta (12.5). Terapija je prekinuta kod 3 pacijenta (37.5%) zbog evidentirane radiološke progresije bolesti. Najviše je ordinirano 38 ciklusa imunoterapije. Neželjeni efekti zabeleženi su kod jednog pacijenta (12.5%) u vidu febrilnosti i anemijskog sindroma gradusa 2 i nisu zahtevali prekid terapije.

Zaključak: Avelumab se pokazao efikasnim i sigurnim lekom u terapiji održavanja lokalno uznapredovalog i metastatskog urotelijalnog karcinoma u našoj populaciji pacijenata kod kojih je prethodno sprovedena terapija na bazi platinskih derivata.

Ključne reči: urotelijalni karcinom, terapija održavanja, avelumab, imunoterapija

THE USE OF THE ANTI-PDL1 INHIBITOR, AVELUMAB, IN PATIENTS WITH ADVANCED AND METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA – THE EXPERIENCE OF THE ONCOLOGY CLINIC UNIVERSITY CLINICAL CENTER NIŠ

Milan Čevrljaković[1], **Vesna Stojanović**[1], **Aleksandra Dimitrijević**[1], **Mirjana Todorović Mitić**[1], **Dane Krtinić**[1,2], **Kristina Janković**[1], **Ivan Petković**[1,2], **Ana Cvetanović**[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija

Introduction: After platinum-based chemotherapy, most patients with advanced and metastatic urothelial cancer progress within 9 months, while the median overall survival is only 14 months. The use of maintenance immunotherapy, avelumab, significantly prolonged the overall survival rate in these patients.

The aim: To determine the efficacy and safety profile of avelumab among patients with advanced and metastatic urothelial carcinoma.

Methods: At the Oncology Clinic of the University Clinical Center Niš, a descriptive retrospective analysis was made including 8 patients with advanced and metastatic urothelial carcinoma treated with avelumab, with evaluation of therapeutic response, from January 2022 to October 2024.

Results: Six patients (75%) were male. The average age was 61±5 years. Urinary bladder was most often the primary localization-in seven

patients (87.5%). The most common site of metastases were lungs-62.5%, lymph glands-37.5%, and liver and bones in 12.5% of patients. Gemcitabine+Cisplatin regimen was the first line of therapy in six patients (75%). One patient (12.5%) had a complete regression of lesions, and the other seven (87.5%) a partial response after chemotherapy. While starting immunotherapy, the ECOG was 0 in three patients (37.5%), in the others (62.5%) - 1. The best response after the use of avelumab as complete regression was described in 2 patients (25%), partial regression also in two patients (25%), stable disease in one patient (12.5). Therapy was discontinued in 3 patients (37.5%) due to verified radiological progression of the disease. A maximum of 38 cycles of immunotherapy were prescribed. Adverse effects were described in one patient (12.5%) as a fever and anemic syndrome grade 2 and did not required discontinuation of therapy.

Conclusion: Avelumab proved to be an effective and safe drug in the maintenance therapy of locally advanced and metastatic urothelial cancer in our population of patients who were previously treated with platinum-based therapy.

Keywords: urothelial carcinoma, maintenance therapy, avelumab, immunotherapy

Literatura:

1. Jackson-Spence F, Szabados B, Toms C, Yang YH, Sng C, Powles T. Avelumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2022; 22(2): 135–140.
2. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2020; 383(13): 1218–1230.

Efficacy of the CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET) based on hormon receptor expression and endocrine resistance in metastatic beast cancer patients (mBC pts)

Marija Dimitrijević, Marina Čalamać, Ognjen Đurmez, Kristina Šerović, Jelena Oblaković, Saša Mihajlović, Ivana Minić, Nemanja Stanić, Ivana Božović-Spasojević

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Background: Based on the pivotal trial results, combining CDK4/6inh with ET is a standard first or second line treatment for HR+/HER2-mBC.

Aim: Analysis of the effectiveness of CDK4/6 inh in ER/PR low and primary endocrine-resistant mBC .

Methods: We investigated disease outcome, PFS and OS in mBC pts treated with ETplus CDK4/6inh in 1st/2nd line therapy based on ER and PR receptor expression levels in tumor tissues from primary or metastatic lesions; expression levels of ER and PR are defined as group 1 - high (ER and/or PR Allred score6,7,8) and group 2 - moderate to low positive(all the rest); We also compare outcome of the pts with primary and secondary endocrine resistance. Consecutive pts treated in our hospital from June 2022 to Nov 2023 were included in the analysis. We calculated the difference between groups using the statistical program R(version 4.3.1), descriptive statistics, x2, and Fisher's test.

Results: 218pts were included in this analysis with a median follow-up of 11months. The median age was 55 years(min20 max 80); de novo metastatic disease was diagnosed in30% of pts, 68% of pts treated in the first line of treatment. Group 1, highly ER/PR pos. had 201 pts, while moderate/low ER/PR expression was 17 pts. In the 1st group,the median PFS improved by 10 months; in the 2nd group, it was 7. The group comparison did not confirm a statistically significant difference in the PFS(Log Rank test,p 0.43). The median OS in the 1st group was 11 months, and in the 2nd group, 9 months.We found a statistically significant difference in OS between these two study groups in favor of group 1 (p 0.01). Primary ET resistance was present in 55pts and associated with shorter PFS -PFS was 8 months, and mOS was 9months.In the secondary ET resistance group,there were 117 pts, mPFS was 9months, and mOS was 11. There is no statistically significant difference in PFS (p0.1)and OS (p0.8).

Conclusions: PFS and OS were observed in pts with highER/PR expression and in those with secondary ET resistance compared to primary ET resistance.The only significant difference was in OS for pts with high ER/PR expression in mBC.Our analysis was limited by a small sample size in the moderate/low ER/PR expression group,but the groups were otherwise well balanced.

Primena Pembrolizumaba u lečenju rekurentnog i metastskog planocelularnog karcinoma glave i vrata (HNSCC) – iskustvo jednog centra.

Dimitrije Đurđević, Marija Milosavljević, Dušica Gavrilović, Tamara Ursulović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Po aktuelnim vodičima, pembrolizumab je prva terapijska opcija za pacijenate sa metastatskim ili rekurentnim HNSCC sa kombinovanim pozitivnim skorom (CPS) ≥ 1.

Cilj: Ispitivanje terapijskog odgovora, toksičnosti terapije i vremena do progresije bolesti kod pacijenata sa inoperabilnim lokalno-rekurentnim/metastatskim HNSCC primenom pembrolizumaba.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 22 pacijenta sa HNCC lečenih pembrolizumabom iz donatorskog programa u periodu od marta 2023. do oktobra 2024. godine. Korišćeni su podaci dobijeni iz dostupne medicinske dokumentacije.

Rezultati: Ispitivano je 22 punoletna pacijenta sa medijanom praćenja od 11 meseci (opseg 1-19 meseci). Inicijalno metastatska bolest je zabeležena kod 6/22 (27.3%) pacijenta. Medijana starosti je 57 godina (ospeg 31-81 godina) sa predominacijom muškog pola 20/22 (90,9%). Kod 59.09% pacijenta vrednost CPS je bila manja od 20. Mono pembrolizumab je primenjen kod 10/22 pacijenta, a kod 12/22 u kombinaciji sa hemioterapijom. Kod 17/22 (77.3%) pacijenta je zabeležena neka od toksičnosti, od kojih je najučestalija endokrinološka toksičnosti koja se javila kod 9/22 (40.9%) pacijenta, najviši zabeleženi setepen toksičnosti je do gradusa 2. Za vreme praćenja je zabeleženo 6 smrtnih ishoda (sa većom učestalošću kod pacijenata sa lokalno rekurentnom bolešću). Inicijalno povišene vrednosti CRP-a nisu bile u korelaciji sa lošijim terapijskim odgovorom (P>0.05). Ukupni odgovor (ORR) iznosi 40.9%. Medijana vremena do progresije bolesti (PD) nije dostignuta.

Zaključak: Primena pembrolizumaba značajno doprinosi ukupnom odgovoru u lečenju pacijenata sa metastatski / lokalno rekurentni HNSCC (40,9%).

Ključne reči: HNCC, CPS, Pembrolizumab

Use of Pembrolizumab in the treatment of recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) – a single center experience.

Dimitrije Đurđević, Marija Milosavljević, Dušica Gavrilović, Tamara Ursulović

Institut for Oncology and radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: According to current guidelines, pembrolizumab is the first treatment option for patients with metastatic or locally recurrent HNSCC with a combined positive score (CPS) ≥ 1.

Goal: The aim of the study was to examine the disease outcome, progression-free survival (PFS), therapeutic toxicity and overall response rate (ORR) in patients with inoperable locally recurrent/metastatic HNSCC treated with pembrolizumab.

Material and methods: The study included 22 patients with HNCC treated with pembrolizumab from the donation program from March 2023 to October 2024. Data obtained from available medical records were used.

Results: The study included 22 adult patients with a median follow-up of 11 months (range 1-19 months). Initially, metastatic disease was recorded in 6/22 (27.3%) patients. The median age is 57 years (range 31-81 years), with a male predominance of 20/22 (90.9%). In 59.09% of patients, the CPS value was less than 20. Mono pembrolizumab was used in 10/22 patients and in 12/22 patients in combination with chemotherapy. In 17/22 (77.3%) patients were recorded some of the toxicities , of which the most common was endocrine toxicity, which appeared in 9/22 (40.9%) patients, the highest recorded level of toxicity was up to grade 2. During the follow-up, 6 deaths were recorded. (with higher frequency in patients with locally recurrent disease). Initially elevated CRP values were not correlated with a worse therapeutic response (P>0.05). The overall response rate (ORR) is 40.9%. The median (PFS) was not reached.

Conclusion: The use of pembrolizumab significantly improves the overall response in the treatment of patients with metastatic / locally recurrent HNSCC (40.9%).

Keywords: HNCC, CPS, Pembrolizumab

Nesvetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija – primena sunitiniba u prvoj liniji sistemske terapije

Milica Đurkić, Sara Ješić, Kristina Juškić, Suzana Matković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Nesvetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija (nccRCC) je redak tumor koji čini oko 25% svih karcinoma bubrežnih ćelija. Pripardaju mu različiti histološki podtipovi: papilarni, hromofobni, MIT-translokacijski, medularni, karcinom sabirnih kanala, kao i druge retke histološke forme. U aktuelnim terapijskim vodičima nema preporuka za primenu lekova u sistemskom pristupu sa najvišim nivoom naučnih dokaza. Sunitinib, inhibitor tirozin kinaze (TKI), terapijska je opcija koja je od skoro postala dostupna pacijentima u našoj zemlji u "off-label" pristupu.

Cilj: Procena kliničkog ishoda kod pacijenata sa metastatskim nccRCC lečenih u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije od 1. septembra 2023. godine do 10. oktobra 2024.godine.

Metode: Svi podaci su prikupljeni retrospektivno iz medicinske dokumentacije pacijenata sa histopatološki potvrđenim metastatskim nccRCC koji su u prvoj liniji sistemske terapije pili sunitinib u "off-label" pristupu.

Rezultati: Tokom perioda od 13 meseci, deset pacijenata započelo je terapiju sunitinibom, od kojih je sedam muškaraca (starosti 62,4 ± 8,5) i tri žene (starosti 67 ± 10). Najčešći histološki podtip nccRCC bio je papilarni (kod 6 pacijenata). Kod polovine pacijenata bolest je pripadala dobroj prognostičnoj grupi, kod četiri intermedijernoj i kod jednog pacijenta lošoj prognostičkoj grupi. Pet pacijenata je imalo diseminaciju bolesti u više od jednog organskog sistema, a najčešća metastatska mesta bila su pluća i limfni nodusi. Medijana trajanja terapije bila je 4,5 meseca (od 1-13 meseci). Kod polovine pacijenata najbolji postignuti terapijski odgovor bio je stabilizacija bolesti (SD). Kod tri pacijenta doza leka je redukovana zbog toksičnosti gr.3. Do kraja perioda praćenja nijednom pacijentu nije trajno isključena terapija iz bilo kog razloga.

Zaključak: Naše dosadašnje iskustvo pokazuje da primena sunitiniba kod pacijenata sa metastatskim nccRCC može dati kliničku korist uz podnošljivi profil toksičnosti.

Ključne reči: nesvetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija, sistemska terapija, sunitinib

Non-clear cell renal cell carcinoma - use of sunitinib as a first line option for metastatic disease

Milica Đurkić, Sara Ješić, Kristina Juškić, Suzana Matković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Background: Non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) is a rare cancer that comprises ~25% of all RCC cases. Various subtypes belong to nccRCC: papillary, chromophobe, with MIT translocation, medullary carcinoma, collecting duct carcinoma, and other rare subtypes. Current guidelines have no precise recommendations with the highest level of evidence for systemic treatment in the metastatic setting of nccRCC. Sunitinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI), is one of the possible treatment options that has become available in our country in off-label indication for patients with metastatic nccRCC.

Aim: To evaluate clinical outcomes in patients with metastatic nccRCC treated at Institute of Oncology and Radiology of Serbia from September 1st 2023-October 10th 2024.

Methods: We collected data retrospectively from patients' medical records. All patients had histopathologically verified metastatic nccRCC for which the first treatment option was sunitinib in off-label indication.

Results: In the past 13 months, ten patients started treatment with sunitinib, of which seven men (aged 62.4 ± 8.5) and three women (aged 67 ± 10). The most common histopathological subtype was papillary carcinoma (in 6 patients). Half of the patients were in the good prognostic group, four were intermediate, and one patient was in the poor prognostic group. Five patients had disseminated disease to more than one organ system, of which the most common metastases were in lungs and lymph nodes. The median duration of therapy was 4.5 months (range 1-13 months). In half of the patients the best therapy response was stable disease (SD). In three patients, the dose of the drug was reduced due to grade 3 toxicity. At the end of the follow-up, none of the patients discontinued therapy for any reason.

Conclusion: Our experience so far demonstrates that the use of sunitinib in patients with metastatic nccRCC can have clinical benefit with acceptable toxicity profile.

Keywords: non-clear cell renal cell carcinoma, systemic treatment, sunitinib

PREVALENCA KRAS G12C MUTACIJE KOD PACIJENATA SA METASTATSKIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM U JUGOISTOČNOJ SRBIJI

Miljana Džunić[1], **Jelena Krstić**[1], **Marija Jevtić**[1], **Milan Čevrljaković**[1], **Ana Cvetanović**[1,2]

[1] Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za onkologiju; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski Fakultet

Uvod: Poslednjih godina razvijaju se RAS inhibitori, koji imaju potencijal da poprave inače lošu prognozu bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom i mutacijama u K/NRAS genima. Inhibitori G12C mutacije u KRAS genu (sotorasib, adagrasib) u kombinaciji sa anti-EGFR antitelima (cetuksimab, panitumumab), koji su ispitivani u kliničkim studijama, daju odličan terapijski odgovor i mogu pružiti bolesnicima šansu za duže preživljavanje.

Cilj: Cilj istraživanja je utvrditi zastupljenost mutacija u K/NRAS genima i prevalencu KRAS G12C mutacije kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom.

Metode: Istraživanje je rađeno kao retrospektivna opservaciona studija. Obuhvatilo je pacijente sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji

su lečeni od strane Konzilijuma za gastrointestinalne tumore Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Niš, u periodu od 1.1. – 31.12.2023.godine. Tip K/NRAS mutacija određivan je u Centru za genetska istraživanja Univerzitetskog Kliničkig centra Niš, standardnom PCR metodom, na zahtev konzilijuma, u cilju određivanja daljeg lečenja.

Rezultati: Ukupno je bilo 245 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom kod kojih je rađen RAS mutacioni status. Kod 133 (54,3%) pacijenta nisu nađene mutacije u K/NRAS genima, a kod 112 (45,7%) detektovana je neka od mutacija. Od toga, 107 pacijenata imalo je KRAS mutaciju a kod 5 pacijenata nađena je NRAS mutacija. G12C mutacija u KRAS genu bila je prisutna kod 8 bolesnika, što je činilo 7,7% pacijenata sa K/NRAS mutacijom, odnosno 3,3% pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Svi pacijenti imali su primarne tumore lokalizovane na levoj strani debelog creva.

Zaključak: Prevalenca KRAS G12C mutacije u jugoistočnoj Srbiji iznosi 8 pacijenata za period od godinu dana (3,3%), što je ujedno i broj pacijenata koji bi mogao biti lečen novom ciljanom kombinacijom u ovom regionu.

Ključne reči: KRAS G12C mutacija, kolorektalni karcinom

THE PREVALENCE OF KRAS G12C MUTATION IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER IN SOUTHERN AND EASTERN SERBIA

Miljana Džunić[1], Jelena Krstić[1], Marija Jevtić[1], Milan Čevrljaković[1], Ana Cvetanović[1,2]

[1] University Cinical Centre Niš, Clinic of oncology; [2] University of Niš, Medical Faculty

Introduction: Development of RAS inhibitors in recent years has the potential to improve an already scarce prognosis of patients with metastatic colorectal cancer and K/NRAS genes mutations. Inhibitors of G12C mutation in KRAS gene (sotorasib, adagrasib) in combination with anti-EGFR antibodies (cetuximab, panitumumab), that have been investigated in clinical trials, make impressive therapeutic response and may provide patients the chance for longer survival.

Aim: The aim of the study is to detect the incidence of mutations in K/NRAS genes and the prevalence of KRAS G12C mutation in patients with metastatic colorectal cancer.

Methods: The research is made as retrospective observational study. It included patients with metastatic colorectal cancer treated by consilium

for gastrointestinal tumours of University Clinic Centre Nis, from January 1st until December 31st 2023. The type of K/NRAS mutation has been determined in the Centre for genetic research of University Clinical Center Niš, using standard PCR method, required from consilium, in order to define further treatment.

Results: There have been 245 patients with metastatic colorectal cancer in which K/NRAS mutational status was determined. In 133 (54,3%) patients K/NRAS mutataions have not been found, and in 112 (45,7%) patients some of the mutations have been detected. Of that, 107 patients had KRAS mutation and 5 patients had NRAS mutation. G12C mutation in KRAS gene was present in 8 patients, making 7,7% of patients with K/NRAS mutation, or 3,3% of patients with metastatic colorectal cancer. All patients had primary tumours localized on the left side of colon.

Conclusion: The prevalence of KRAS G12C mutation in Southern and Eastern Serbia is 8 patients per year (3,3%), what is also the number of patients which can be treated with the new targeted combination in this region.

Keywords: KRAS G12C mutation, colorectal cancer

International analysis of the level of knowledge about Human papillomavirus infections in the population of young athletes in a volleyball camp

Marija Živković Radojević[1,2], Aljoša Mandić[3,4], Katarina Janković[2,6], Miloš Grujić[2,6], Katarina Krasić[2,6], Vladimir Grbić[5], Nevena Folić[7,8], Marko Folić[9,10], Ksenija Bošnjaković[6], Aleksandra Marković[11], Dragan Lončar[12], Neda Milosavljević[1,2]

[1] University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Clinical oncology, Kragujevac, Serbia; [2] University Clinical Center Kragujevac, Center for Radiation Oncology, Kragujevac, Serbia; [3] Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Department of Gynecology and Obstetrics, Novi Sad, Serbia; [4] Oncology Institute of Vojvodina, Clinic for Surgical Oncology, Sremska Kamenica, Serbia; [5] Sports Association "Vladimir Vanja Grbić"; [6] University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia; [7] University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Pediatrics, Kragujevac, Serbia; [8] University Clinical Center Kragujevac, Clinic for Pediatrics, Kragujevac, Serbia; [9] University Clinical Center Kragujevac, Clinical Pharmacology Department, Kragujevac, Serbia; [10] University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Center for Phar-

maceutical and Pharmacological Research, Kragujevac, Serbia; [11] University of Kragujevac, Institute for Information Technologies, Kragujevac, Serbia; [12] University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Gynecology and Obstetrics

Introduction: Infection with human papillomavirus (HPV) contributes to the development of 4.5% of cancers, primarily cervical cancer. Although the high efficacy and safety of the HPV vaccine have been confirmed, low uptake of HPV vaccination is observed in developing countries, which may be associated with a low level of knowledge about HPV infection. The aim was to investigate and compare the level of knowledge about HPV infection in a cohort of international athletes from different countries.

Methodology: A cross-sectional clinical observational study was conducted at the international volleyball camp "VG Camp" in Valjevo, from June to September 2023. The level of knowledge about HPV infection among volleyball players was assessed by the Human Papillomavirus Knowledge Questionnaire (HPV-KQ), available in Serbian and English. The ANOVA test was used to examine the differences in total scores of correct answers between groups.

Results: The study included 514 volleyball players from 21 countries, aged 13.3±2.3 years, predominantly female (88%), who voluntarily completed the HPV-KQ questionnaire. The maximum score for correct answers was 18. Knowledge level about HPV infection correlated with the country of origin of the athletes, educational level, age, duration of sports involvement, and sources of information about HPV infection ($p<0.05$). No statistical significance was found concerning residence, comorbidities, HPV vaccination status, and the number of doses administered ($p>0.05$). The highest scores were achieved by athletes from Sweden (11.0±0.5), Hungary (8.0±1.2), and Macedonia (7.2±0.1), while the lowest scores were recorded for athletes from Serbia (4.82±2.9), Bosnia and Herzegovina (5.3±3.4), and Montenegro (4.72±2.6).

Conclusion: Participants from European countries with well-developed primary and secondary prevention programs demonstrated a high level of knowledge about HPV infection, in contrast to participants from countries with the highest incidence of cervical cancer, which are characterized by very low levels of knowledge about HPV infection. For the purpose of creating a quality prevention policy, a clear strategy is needed to raise awareness and knowledge about the importance of primary and secondary prevention, leveraging accessible methods to inform the younger generation through appropriate media and platforms.

Keywords: HPV infection, HPV vaccination, prevention

Acknowledgment: The realization of this study was supported by the head of the "VG Camp", PhD Vladimir Grbić, a renowned Serbian volleyball player and former national team member, along with his team. The co-authors of this paper express their gratitude for his invaluable contribution to the scientific research and promotion of healthy lifestyles.

References:

1. St Laurent J, Luckett R, Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. Curr Probl Cancer 2018;42(5):493-506.
2. Venetianer R, Clarke MA, van der Marel J, Tota J, Schiffman M, Dunn ST, et al. Identification of HPV genotypes causing cervical precancer using tissue-based genotyping. Int J Cancer 2020; 146(10): 2836–44.
3. Kasymova S, Harrison SE, Pascal C. Knowledge and Awareness of Human Papillomavirus Among College Students in South Carolina. Infect Dis (Auckl) 2019; 12: 1178633718825077.
4. Adjei Boakye E, Tobo BB, Rojek RP, Mohammed KA, Geneus CJ, Osazuwa-Peters N.Approaching a decade since HPV vaccine licensure: Racial and gender disparities in knowledge and awareness of HPV and HPV vaccine. Hum Vaccin Immunother 2017; 13(11): 2713–22.
5. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med 2020; 383(14): 1340–8.

Karcinom dojke kod muškaraca: iskustvo Klinike za onkologiju UKC Niš

Kristina Janković[1], Ana Cvetanović[1,2], Lazar Stošić[3], Milan Čevrljaković[1], Ana Stojković[1], Marija Jevtić[1], Ivan Petković[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija; [3] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

Uvod: Karcinom dojke (KD) kod muškaraca razlikuje se od KD kod žena u pogledu stadijuma dijagnoze i kliničko-patološke prezentacije, dok su podaci o preživljvanju konfliktni. Zbog niske učestalosti, podaci o muškom KD su veoma ograničeni, te najbolji pristup lečenju još uvek nije potpuno definisan.

Cilj: Analiza kliničko-patoloških i terapijskih karakteristika KD kod muškaraca, i evaluacija dugoročnih ishoda.

Metode: Sprovedena je retrospektivna analiza na Klinici za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu, koja je uključivala 38 muškaraca sa patohistološki verifikovanim KD, lečenih između januara 2014. i oktobra 2024.

Rezultati: Prosečna starost pacijenata u trenutku dijagnoze bila je 70 godina (opseg: 35–80 godina). Rani KD bio je prisutan kod 32 (84.2%) pacijenta, od kojih je 14 (43.7%) dijagnostikovano u III stadijumu. Centralni deo dojke bio je zahvaćen kod 47.4% slučajeva, a 55% karcinoma dijagnostikovano je tumorektomijom. Većina pacijenata imala je duktalno invazivni karcinom (86.8%), gradusa II (68.4%), i luminalni podtip (89.5%). Što se tiče lečenja, radikalna mastektomija sa disekcijom aksile načinjena je u 83.7%, a najčešće ordinirana endokrina terapija bio je tamoksifen (80%). Relaps se javio kod 40.6% pacijenata, pri čemu su 69.2% bile udaljene metastaze. Medijana perioda bez bolesti bila je 37 meseci. Najčešće mesto metastaza bila su pluća (50%) i kosti (44.4%). Medijana ukupnog preživljavanja bila je 43 meseca.

Zaključak: Navedeni rezultati naglašavaju ozbiljnost i složenost KD kod muškaraca, najčešće dijagnostikovanog u uznapredovalom stadijumu. Ovo ukazuje na potrebu za implementacijom skrininga i povećanjem svesti o ovoj bolesti. Visoke stope udaljenih relapsa naglašavaju potrebu za pažljivim praćenjem ovih pacijenata, posebno u prvim godinama nakon dijagnoze. Dalja istraživanja i multidisciplinarni pristup u lečenju su potrebna u cilju poboljšanja preživljavanja.

Ključne reči: muški karcinom dojke; lokalno uznapredovali karcinom dojke; relaps; ukupno preživljavanje

Male breast cancer: the experience of The Oncology clinic University clinical center Nis

Kristina Janković[1], Ana Cvetanović[1,2], Lazar Stošić[3], Milan Čevrljaković[1], Ana Stojković[1], Marija Jevtić[1], Ivan Petković[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija; [3] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

Introduction: Breast cancer (BC) in men differs from female BC in terms of the stage of diagnosis, clinical-pathological presentation, while data on survival are conflicting. Data on male bc are very limited, due to its rarity, and optimal treatment approach has not been fully established.

The aim: Analysis of clinical-pathological and therapeutic characteristics of male BC, evaluation of long-term outcomes.

Methods: A retrospective analysis was conducted at the Oncology Clinic of the University Clinical Center Nis, including 38 male patients with pathohistologically confirmed BC, treated between January 2014 and October 2024.

Results: The average age at diagnosis was 70 years (range: 35-80 years). Early BC was found in 32 (84.2%) patients, of which 14 (43.7%) were in stage III. The central part of the breast was affected in 47.4% cases, and 55% of cases were diagnoses through a tumorectomy. The majority of cases were invasive ductal carcinoma (86.8%), grade II (68.4%), luminal subtype (89.5%). Radical mastectomy with axillary dissection was performed in 83.7% of cases. In terms of treatment, the most frequently prescribed endocrine therapy was tamoxifen (80%). Relapse occurred in 13 (40.6%) patients, 69.2% being distant metastases. The lungs (50%) and bones (44.5%) were the most common site of metastases. The median disease-free period was 37 months. Median overall survival was 43 months.

Conclusion: Our results highlight that male BC is serious and complex disease, often diagnosed at advanced stage. This indicates need for the implementation of screening programs and increased awareness of the disease. The high rates of distant relapse emphasize the need for careful follow-up of these patients, especially in the first years after diagnosis. Further research and a multidisciplinary approach to treatment are needed to improve survival.

Keywords: male breast cancer; locally advanced breast cancer; relapse; overall survival

HEPATOCELULARNI KARCINOM U UKC NIŠ – ZASTUPLJENOST, KARAKTERISTIKE BOLESNIKA I PRIMENJENI TERAPIJSKI MODALITETI

Marija Jevtić[1], Miljana Džunić[1], Mladen Đorđević[1], Kristina Janković[1], Jelena Krstić[1], Maja Milivojević[1], Dane Krtinić[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za onkologiju; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Uvod: Hepatocelularni karcinom (HCC) ima brzo rastuću incidencu i veoma lošu prognozu. Virusni hepatitisi B i C i egzogeni toksini su poznati faktori rizika, dok je broj HCC-a povezanih sa alkoholonom i nealkoholnom bolešću jetre u porastu. Rani stadijum može biti uspešno lečen lokoregionalnom terapijom, operacijom ili transplantacijom. Standard lečenja u prvoj liniji uznapredovale bolesti pacijenata je imunoterapija (Atezolizumab + Bevacizumab i Durvalumab + Tremelimumab).

Cilj: Utvrditi broj pacijenata sa HCC-om dijagnostikovanim u različitim stadijumima bolesti, njihove kliničke karakteristike i primenjene terapijske modalitete u Univerzitetskom Kliničkom centru Niš.

Metode: Istraživanje je rađeno kao retrospektivna opservaciona studija. Obuhvatilo je pacijente sa dijagnozom HCC-om koji su bili lečeni u Univerzitetskom Kliničkom centru Niš, u periodu od 1.1.2023-30.9.2024. godine. Podaci su obrađeni standardnim statističkim metodama.

Rezultati: Od ukupno 70 pacijenta obrađeni su dostupni podaci za 63 pacijenata. Patohistološku potvrdu imalo je 35 (55.56%) pacijenata, dok su ostali dijagnostikovani na osnovu kliničkih karakteristika i tipičnog radiološkog nalaza. Kod 12 pacijenata (19.05%) bila je potvrđena virusna etiologija. Najveći procenat bolesnika bio je u Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadijumu C (50.79%) i D (30.16%). Operativno lečenje sprovedeno je kod 7 (11.11%) bolesnika, a lokoregionalna terapija kod 5 (7.94%) pacijenta. Sorafenibom je lečeno 26 (41.27%) pacijenata, dok je Atezolizumab + Bevacizumab primalo 6 bolesnika (9.52%). Pacijenti na sistemskoj terapiji su imali Child Pugh A skor. Metastaze u jetri verifikovane su kod 13 (20.63%) pacijenata, u plućima kod 11 (17.46%), retrperitonealna limfonodomegalija kod 10 (15.87%). Kod 19 (30.16%) bolesnika sprovođena je jedino simptomatska terapija.

Zaključak: U obrađenoj populaciji bolesnika dominira nevirusna etiologija. Najveći broj pacijenata se javio u uzapredovaloj fazi bolesti pogodnoj za sistemski tretman, zbog čega je veoma značajna dostupnost imunoterapije u prvoj liniji lečenja (Atezolizumab+Bevacizumab) u našoj zemlji. Potrebno je raditi na prevenciji, intenzivnije pratiti pacijente sa faktorima rizika u cilju rane dijagnostike.

Ključne reči: hepatocelularni karcinom, epidemiologija, etiologija, imunoterapija, Sorafenib

HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT UKC NIŠ – INCIDENCE, PATIENT CHARACTERISTICS, AND THERAPEUTIC MODALITIES APPLIED

Marija Jevtić[1], Miljana Džunić[1], Mladen Đorđević[1], Kristina Janković[1], Jelena Krstić[1], Maja Milivojević[1], Dane Krtinić[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] University Clinical Center Niš, Oncology Clinic; [2] University of Niš, Faculty of Medicine

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is associated with increasing incidence and poor prognosis. Viral hepatitis B and C, along with exogenous toxins, are known risk factors. Recently, there has been a rise in HCC cases related to alcoholic and non-alcoholic liver diseases. Early-stage disease can be successfully treated with locoregional therapy, surgery, or transplantation.

First-line treatment for advanced disease typically includes immunotherapy (Atezolizumab+Bevacizumab and Durvalumab + Tremelimumab).

Aim: The aim of this study is to determine the number of patients diagnosed with HCC at various stages of the disease, their clinical characteristics, and the therapeutic modalities applied at the University Clinical Center (UKC) Niš.

Methods: This research was conducted as a retrospective observational study, including patients diagnosed with HCC treated at UKC Niš from January 1st, 2023, to September 30th, 2024.

Results: Out of 70 patients, data were available for 63. Pathohistological confirmation was obtained for 35 patients (55.56%). The remaining patients were diagnosed based on clinical characteristics and typical radiological findings. Viral etiology was confirmed in 12 patients (19.05%). The majority of patients were in Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C (50.79%) and D (30.16%). Surgical treatment was performed in 7 patients (11.11%), while locoregional therapy was applied in 5 (7.94%). Sorafenib was administered to 26 patients (41.27%), and Atezolizumab+Bevacizumab was given to 6 patients (9.52%). All patients receiving systemic therapy had Child Pugh A. Liver metastases were verified in 13 (20.63%), lung metastases in 11(17.46%), and retroperitoneal lymphadenopathy in 10 (15.87%) patients. Only symptomatic therapy was provided for 19 patients (30.16%).

Conclusion: In this patient population, non-viral etiology predominates. The majority of patients presented in advanced stages suitable for systemic treatment, highlighting the importance of access to immunotherapy (Atezolizumab + Bevacizumab) in our country. Efforts should focus on prevention and closer monitoring of patients with risk factors for early diagnosis.

Keywords: hepatocellular carcinoma, epidemiology, etiology, immunotherapy, Sorafenib

Uloga digitalne mamografije sa tomosintezom u dodatnoj dijagnostici u sklopu skrininga – prva iskustva Doma zdravlja Obrenovac

Predrag Jovanović, Miloš Peković

Dom zdravlja Obrenovac

Digitalna mamografija sa tomosintezom(3D) je tehnika snimanja dojki, koja omogućava volumetrijsku rekonstrukciju cele dojke iz niza dvodimenzionalnih projekcija dobivenih akvizicijom iz rendgenske cevi u toku kretanja

oko objekta-dojke pod različitim uglovima. Ona na taj način omogućava detekciju većeg broja ekspanzivnih lezija i bolju morfološku analizu tumorskih masa i arhitektonskih distorzija, čime se eliminiše jedan od limita dvodimenzionalnog prikaza mamografskih snimaka(2D)- maskiranje lezija uzrokovanih superponiranjem okolnih normalnih struktura.

Cilj ove retrospektivne studije je ukazati na prednosti 3D u odnosu na 2D mamografiju u pogledu smanjenja broja lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza, kao i u detekciji arhitektonskih distorzija i invazivnih tumora malih dimenzija čak i u denznim dojkama.

U DZ Obrenovac su od februara 2024. godine, urađene 1.424 2D skrining mamografije. Na dodatnu dijagnostiku je pozvana 101 žena sa pozitivnim nalazom. U dodatnoj dijagnostici su korišćeni ultrazvučni pregledi i 3D mamografija sa sintetskim 2D snimcima, sa ili bez ultrazvuka.

U toku analiziranog perioda na dopunsku dijagnostiku je pozvana 101 žena. 51 žena je podvrgnuta samo ultrazvučnom pregledu i nalazi nakon pregleda klasifikovani kao BI-RADS2 ili suspektni na malignitet. 21 žena je podvrgnuta samo tomosintezi i dobijen nalaz BI-RADS2. 29 žena je podvrgnuto tomosintezi, a potom i ciljanom ultrazvučnom pregledu i kod 18 dobijen nalaz BI-RADS2; Kod 2 žene je indikovan MR; jednoj ženi je u istoj dojci otkrivena još jedna visoko suspektna promena; jednoj ženi u drugoj dojci otkrivena visoko suspektna promena; 7 žena je imalo nalaz visoko suspektan na malignitet. Od 50 žena kojima je urađen mamografski pregled sa tomosintezom, kod 39 žena je dobijen nalaz BI-RADS2, što bi broj pozvanih žena na dodatnu dijagnostiku smanjilo sa 101(7%) na 62(4.3%) ukoliko bi se u skriningu koristila tomosinteza.

Iz dobijenih rezultata se može zaključiti da bi uvođenje 3D mamografije u skrining program za rano otkrivanje raka dojke dovelo do smanjenja broja lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza i značajno smanjilo broj žena pozvanih na dodatnu dijagnostiku, a korišćenjem sintetskih 2D snimaka i snimanjem dojki u jednoj projekciji (CC ili MLO) dodatno smanjila srednja glandularna doza zračenja.

Ključne reči: digitalna mamografija, digitalna mamografija sa tomosintezom, karcinom dojke, skrining

THE ROLE OF DIGITAL BREAST TOMOSYNTHESIS IN ADDITIONAL DIAGNOSTICS FOLLOWING SCREENING MAMMOGRAPHY – INITIAL EXPERIENCES FROM OBRENOVAC HEALTH CENTER

Predrag Jovanovic, Milos Pekovic

Health Center Obrenovac

Digital breast tomosynthesis (DBT) is a breast imaging technique that enables volumetric reconstruction of the entire breast from a series of two-dimensional projections obtained by acquiring images from different angles around the breast. This method enables the detection of a larger number of expansive lesions and provides better morphological analysis of tumor masses and architectural distortions, thus eliminating one of the limitations of two-dimensional (2D) mammography— the masking of lesions caused by the superposition of surrounding normal breast structures.

The aim of this retrospective study is to highlight the advantages of DBT mammography over 2D and CR mammography in terms of reducing false positive and false negative results, as well as in the detection of architectural distortions and small invasive tumors, even in dense breasts.

Since February 2024, a total of 1.424 2D screening mammograms have been performed at the Obrenovac Health Center. Of these, 101 women with positive findings were called for additional diagnostic assessment. Additional diagnostics involved ultrasound examinations and DBT with synthetic 2D images, with or without ultrasound.

During the analyzed period, 101 women were called for additional diagnostics. Fifty-one women underwent only an ultrasound examination, with findings classified as BI-RADS 2 or suspected malignancy. Twenty-one women underwent DBT alone, resulting in a BI-RADS 2 finding. Twenty-nine women underwent both DBT and followed targeted ultrasound examination; of these, 18 had a BI-RADS 2 finding. In 2 cases, MRI was indicated; one woman had an additional highly suspicious lesion detected in the same breast, and one had a highly suspicious lesion detected in the opposite breast; 7 women had findings highly suspicious for malignancy. Among the 50 women who underwent DBT, 39 were classified as BI-RADS 2. This would reduce the number of women called for additional diagnostics from 101 (7%) to 62 (4.3%) if DBT were used in screening.

The obtained results suggest that introducing DBT into the screening mammography program for early breast cancer detection would reduce the number of false positive and false negative findings and significantly decrease the recall rate. Furthermore, by using synthetic 2D images and performing DBT in a single projection (CC or MLO), the average glandular dose of radiation could also be reduced.

Keywords: digital mammography, digital breast tomosynthesis, breast cancer, screening

Svetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija – primena nivolumaba nakon prve linije lečenja tirozin-kinaznim inhibitorom

Kristina Juškić, Sara Ješić, Milica Đurkić, Suzana Matković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Svetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija (ccRCC) predstavlja najčešći histološki podtip karcinoma bubrega sa učestalošću od oko 70% svih tumora bubrega. Standard lečenja metastatskog ccRCC u prvoj liniji predstavlja kombinacija imunoterapije (IO) i inhibitora tirozin kinaze (TKI) ili dva IO. U narednim terapijskim linijama za pacijente koji prethodno nisu primali IO, lek izbora je nivolumab. U Srbiji je ovaj lek dostupan u drugoj terapijskoj liniji metastatskog ccRCC nakon progresije na TKI sunitinib ili pazopanib.

Cilj: Procena kliničkog ishoda kod pacijenata sa dijagnozom metastatskog ccRCC, koji su zbog progresije bolesti tokom primene TKI, u narednoj liniji terapiji primali IO nivolumab.

Metode: Podaci su prikupljeni retrospektivno iz medicinske dokumentacije pacijenata sa metastatskim ccRCC koji su lečeni na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije od 15. juna 2022.godine do 30. septembra 2024.

Rezultati: Ukupno 38 pacijenata je započelo terapiju nivolumab tokom vremena praćenja, od čega 27 muškaraca starosti 60,8 ± 9,0 i 11 žena starosti 56,2 ± 10,3 u vreme početka sistemskog lečenja. Inicijalno metastatsku prezentaciju bolesti imalo je 19 pacijenata. Terapiju nivolumabom 33 pacijenta započelo je zbog progresije bolesti na prethodnu liniju lečenja, a 5 zbog ispoljene toksičnosti na TKI. Najčešće lokalizacije metastaza bila su pluća, jetra i limfni nodusi. Medijana dužine trajanja terapije bila je 8 meseci (opseg 1-27 meseci), a 13 pacijenata je lečeno duže od godinu dana. Kod najvećeg broja pacijenata (26), najbolji efekat terapije bio je stabilizacija bolesti. Zbog toksičnosti stepena 3/4, kod 3 pacijenta je obustavljena primena nivolumaba. Do kraja vremena praćenja, nivolumab je i dalje primalo 19 pacijenata, a zbog progresije bolesti, lečenje je trajno prekinuto kod 14 pacijenata.

Zaključak: Naše iskustvo pokazuje da imunoterapija nivolumab ima kliničku korist, dok su podaci o efikasnosti i bezbednosti slični literaturnim podacima.

Ključne reči: svetloćelijski karcinom bubrežnih ćelija, imunoterapija, nivolumab, sistemska terapija

Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Application of Nivolumab After First-Line Treatment with a Tyrosine Kinase Inhibitor

Kristina Juškić, Sara Ješić, Milica Đurkić, Suzana Matković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Introduction: Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) represents the most common histological subtype of kidney cancer, accounting for about 70% of all kidney tumors. The standard of care for metastatic ccRCC in the first line is a combination of immunotherapy (IO) and tyrosine kinase inhibitor (TKI) or two IO. In subsequent therapy lines for patients who have not previously received IO, the drug of choice is nivolumab. In Serbia, this drug is available in the second-line treatment of metastatic ccRCC, after progression on the TKIs sunitinib or pazopanib.

Aim: To assess clinical outcomes in patients diagnosed with metastatic ccRCC who, due to disease progression during TKI therapy, received the IO nivolumab in the next line of treatment.

Methods: Data were collected retrospectively from medical records of patients with metastatic ccRCC, treated at Institute for Oncology and Radiology of Serbia from June 15, 2022, to September 30, 2024.

Results: A total of 38 patients started IO nivolumab during the follow-up period, comprising 27 men aged 60.8 ± 9.0 and 11 women aged 56.2 ± 10.3 at the start of the systemic treatment. An initially metastatic disease had 19 patients. 33 patients started IO nivolumab due to disease progression on the previous line of treatment and 5 patients due to manifested toxicity of TKI. The most common sites of metastases were the lungs, liver, and lymph nodes. The median duration of therapy was 8 months (range 1–27), and 13 patients were treated for more than one year. In the majority of patients (26), the best therapy response was stable disease. Due to grade 3/4 toxicity, 3 patients discontinued immunotherapy. By the end of the follow-up period, 19 patients were still receiving immunotherapy, while 14 patients had permanently discontinued treatment due to disease progression.

Conclusion: Our experience indicates that nivolumab immunotherapy has clinical benefits, while the efficacy and safety profile of the drug is similar to the existing data.

Keywords: clear cell renal cell carcinoma, immunotherapy, nivolumab, systemic therapy

MULTIDISCIPLINARNO LEČENJE GIST-A JEDNJAKA I EZOFAGOGASTRIČNOG PRELAZA

Keramatollah Ebrahimi[1,2], **Predrag Sabljak**[1,2], **Dejan Stojakov**[2,3], **Aleksandar Simić**[1,2], **Ognjan Skrobić**[1,2], **Dejan Veličković**[1,2], **Vladimir Šljukić**[1,2], **Nenad Ivanović**[1,2], **Milan Veselinović**[1,2], **Predrag Peško**[4]

[1] Klinika za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška, Univerzitetski Klinički centar Srbije; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; [3] KBC „Dr Dragiša Mišović", Beograd; [4] Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd

Uvod: Incidenca GIST-a jednjaka i kardije je izuzetno retka. S obzirom na specifičnu anatomsku lokalizaciju i složenost hirurške procedure, lečenje ovih pacijenta može biti kompleksno i zahteva iskusan onkološko-hirurško-anesteziološki tim.

Cilj: Cilj rada je retrospektivni prikaz našeg iskustva u hirurškom lečenju pacijenata sa GIST-om jednjaka i ezofagogastričnog prelaza i iskustva u primeni Imatinib-a kao adjuvantne terapije.

Metode: U retrospektivnu studiju uključeno je 14 pacijenata sa GIST-om jednjaka i ezofagogastričnog prelaza operisanih u Centru za hirurgiju jednjaka, Klinike za digestivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, u periodu od novembra 2000. godine do decembra 2015. godine. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski i anamnestički podaci, podaci o sprovedenoj dijagnostici, perioperativni detalji, histopatološki nalazi I kontrolni pregledi.

Rezultati: Svi pacijenti su tretirani hirurški: kod tri pacijenta učinjena je subtotalna ezofagektomija sa transmedijastinalnom ezofagogastroplastikom; kod tri pacijenta učinjena je parcijalna resekcija jednjaka i kardije sa interpozicijom jejunuma (Merendinova procedura); jednom pacijentu je učinjena parcijalna ekscizija zida kardije ("wedge" resekcija); kod sedam pacijenata je učinjena distalna ezofagektomija sa totalnom gastrektomijom i Roux-en-Y rekonstrukcijom. Postoperativno nije zabeležen letalnih ishod, kao ni značajniji morbiditet. Prosečna vrednost najvećeg dijametra tumora iznosila je 8,4cm. Histopatološki nalaz je ukazao da se kod 13 pacijenata (93%) radi o visokorizičnom GIST-u. Tokom perioda praćenja zabeležena su tri letalna ishoda, od kojih dva nisu bila posledica recidiva ili metastatske bolesti. Kod dva pacijenta je potvrđen recidiv, dok je pet pacijenata razvilo metastatsku bolest. Od šest pacijenata koji su u periodu praćenja primali Imatinib, petoro je imalo značajnu regresiju recidiva, odnosno metastaza. Sedam pacijenata nije razvilo metastatsku bolest niti recidiv.

Zaključak: S obzirom na nesumljivu korist inhibitora tirozin kinaze u lečenju matestatskog I recidivantnog GIST-a, rezultati naše serije su sugestiv-

ni da bi, i pored R0 resekcije, rutinska postoperativna primena Imatiniba kod visokorizičnih GIST-ova dala bolje onkološke rezultate.

Ključne reči: GIST, Imatinib, jednjak, hirurgija

MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF GIST OF THE ESOPHAGUS AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION

Keramatollah Ebrahimi[1,2], **Predrag Sabljak**[1,2], **Dejan Stojakov**[2,3], **Aleksandar Simić**[1,2], **Ognjan Skrobić**[1,2], **Dejan Veličković**[1,2], **Vladimir Šljukić**[1,2], **Nenad Ivanović**[1,2], **Milan Veselinović**[1,2], **Predrag Peško**[4]

[1] Clinic for digestive surgery – First surgical, University Clinical center of Serbia; [2] Faculty of medicine, University of Belgrade; [3] Clinical hospital center „Dr. Dragiša Mišović", Belgrade; [4] Serbian academy of science and arts, Belgrade

Introduction: The incidence of GIST of the esophagus and cardia is extremely rare. Considering the specific anatomical localization and the complexity of the surgical procedure, the treatment of these patients can be complex and requires an experienced oncological-surgical-anesthesiology team.

Objective: The objective of the paper is a retrospective review of our experience in the surgical treatment of patients with GIST of the esophagus and esophagogastric junction and experience in the use of Imatinib as an adjuvant therapy.

Methods: The retrospective study included 14 patients with GIST of the esophagus and esophagogastric junction operated on at the Center for Esophageal Surgery, Clinic for Digestive Surgery of the Clinical Center of Serbia, in the period from November 2000 to December 2015. Demographic and anamnestic data, data on preoperative diagnostics, perioperative details, histopathological findings and follow-ups were collected from medical records.

Results: All patients were treated surgically: subtotal esophagectomy with transmediastinal esophagogastroplasty was performed in three patients; in three patients, a partial resection of the esophagus and cardia with interposition of the jejunum was performed (Merendino's procedure); one patient underwent partial excision of the cardia wall („wedge" resection); seven patients underwent distal esophagectomy with total gastrectomy and Roux-en-Y reconstruction. Postoperatively, no mortality or significant morbidity was recorded. The average value of the largest tumor

diameter was 8.4 cm. The histopathological findings indicated that 13 patients (93%) had high-risk GIST. During the follow-up period, three fatal outcomes were recorded, two of which were not due to recurrence or metastatic disease. Recurrence was confirmed in two patients, while five patients developed metastatic disease. Of the six patients who received Imatinib during the follow-up period, five had a significant regression of relapses or metastases. Seven patients did not develop metastatic disease or relapse.

Conclusion: Considering the undoubted benefit of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic and recurrent GIST, the results of our series are suggestive that, despite R0 resection, routine postoperative administration of Imatinib in high-risk GISTs would give better oncological results.

Keywords: GIST, Imatinib, esophagus, surgery

CDH1 EXPRESSION AS A PREDICTOR OF METASTASIS IN RECTAL CANCER

Bojana Kožik[1], Lidija Todorović[1], Ana Božović[1], Ana Kolaković[1], Naris Pojskić[2], Lejla Kapur Pojskić[2], Tijana Vasiljević[3,4], Mladen Đurić[3,4], Aleksandar Đermanović[3], Vesna Mandušić[1]

[1] Laboratory for Radiobiology and Molecular Genetics, Vinča Institute of Nuclear Sciences, National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade, Serbia; [2] University of Sarajevo, Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Bosnia and Herzegovina; [3] Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [4] University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

Introduction: The prognosis of rectal cancer (RC) is influenced by various clinical, pathological, and molecular factors. Recent research has been focused on developing predictive models to improve the accuracy of survival predictions. The CDH1 gene, encoding the E-cadherin protein, plays a significant role in cell adhesion and has been implicated in various cancers, including colorectal cancer (CRC). Current research highlights its potential as a predictive marker for CRC diagnosis and treatment, although its role is complex and multifaceted, specifically in RC as a distinct entity. CDH1 gene expression is generally reduced in CRC, correlating with decreased E-cadherin levels. This reduction is more pronounced as the tumor progresses, suggesting its potential as a biomarker for disease progression.

Aim: This study aimed to assess the prognostic role of CDH1 gene expression in a selected cohort of RC patients.

Methods: We conducted a preliminary study on 37 untreated RC patients who underwent curative resection from 2016 to 2018 at the Oncology Institute of Vojvodina. Relative expression of CDH1 mRNA was measured using quantitative real-time PCR. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to measure the possibility of using CDH1 expression as a biomarker of metastasis in RC.

Results: For CDH1 expression, ROC analysis showed good diagnostic accuracy in metastases prediction (AUC = 0.700; SE = 0.088; 95% CI = 0.527–0.839; P = 0.023). The cutoff value was ≤0.105330854, sensitivity was 100%, and specificity was 40%. Moreover, ROC analysis also demonstrated good prognostic accuracy of CDH1 expression in terms of death outcome prediction (AUC = 0.686; SE = 0.089; 95% CI = 0.513–0.828; P = 0.037). The cutoff value was ≤0.105330854, sensitivity was 100%, and specificity was 43.48%.

Conclusion: Obtained results demonstrated a strong prognostic role of CDH1 expression in RC metastases and outcome prediction.

Keywords: Rectal Cancer, CDH1 gene expression, prognostic marker.

Granuloza ćelijski tumor: 14 godina iskustva tercijarnog centra u Srbiji

Kutić S, Karaferić A, Pavlović L, Matović M, Bobić S, Novaković T, Ćosović V, Mijucić J, Milović-Kovačević M

[1] Institut za Onkologiju i Radiologiju Srbije, 11 000 Beograd, Pasterova 14, Srbija

Uvod: Granuloza ćelijski tumori (GCT) su retka maligna bolest koju karakteriše indolentan tok i dobra prognoza ukoliko se dijagnostikuje u ranom stadijumu bolesti. Korist od primene adjuvatne hemioterapije (HT) kod ovih tumora, pogotovo u ranim stadijumima bolesti, još uvek nije tačno određena zbog nedostatka prospektivnih randomizovanih studija.

Cilj: Ovo istraživanje imalo je za cilj da ispita efikasnost i bezbednost primene PEB (Cisplatin, etopozid, bleomicin) HT protokola u adjuvantnom tretmanu GCT.

Materijal i metode: Sproveli smo retrospektivnu analizu trideset pacijenata koji su lečili GCT ovarijuma primenom adjuvantne HT po PEB protokolu na našem institutu u periodu od januara 2010 do januara 2024. Stope preživljavanja izračunate su Kaplan-Meier metodom, a statističke korelacije ispitivane su Log-rank testom.

Rezultati: Medijana starosti populacije iznosila je 49.5 godina (opseg, 18–71). Većina pacijentkinja, 26 (86.7%), dijagnostikovana je u prvom kliničkom stadijumu bolesti, dok su preostale 4 (13.3%) dijagnostikovane u trećem stadijumu bolesti. Nakon primarnog hirurškog lečenje, rest bolesti nije postojao ni kod jedne pacijentkinje. Nakon medijane praćenja od 72 meseca (opseg, 6-116), kod 4 (13.3%) pacijentkinje registrovan je relaps bolesti, a kod 3 (10%) je došlo do smrtnog ishoda povezanog sa primarnom bolešću. Medijane vremena do relapsa bolesti i ukupnog preživljavanja još uvek nisu dostignute, međutim uočeno je da uznapredovala faza bolesti statistički korelira sa lošijim preživljavanjem $p<0.005$. Najčešći neželjeni efekat terapije bila je neutropenija (bilo kog gradusa: 56.7%, gradusa ≥ 3: 36.6%). Plućne toksičnosti povezane sa primenom bleomicina nisu registrovane, a kod 21 (70%) pacijentkinje neophodne su bile redukcije doze lekova. Značajno je za istaći da redukcije doze lekova nisu uticale na preživljavanje ($p=0.825$).

Zaključak: Naša studija indentifikovala je stadijum bolesti kao ključni prediktivni faktor preživljavanja. PEB protokol predstavlja najčešće primenjivanu HT u adjuvantnom tretmanu GCT, a naše istraživanje demonstrira prihvatljiv profil toksičnosti ovog protokola. Takođe, pokazali smo da redukcija doze lekova ne utiče na preživljavanje.

Ključne reči: Granuloza ćelijski tumori, hemioterapije prema PEB protokolu, prilagođavanje doze

Granulosa cell tumour: 14 years' experience of a Tertiary Center in Serbia

Kutić S, Karaferić A, Pavlović L, Matović M, Bobić S, Novaković T, Ćosović V, Mijucić J, Milović-Kovačević M

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, 11 000 Belgrade, Pasterova 14, Serbia.

Introduction: Granulosa cell tumours (GCT) are rare neoplasms with indolent course and good prognosis when diagnosed at an early stage. The exact benefit of adjuvant chemotherapy, especially in early stages, is still uncertain due to lack of prospective trials.

Aims: The objective of this study was to investigate treatment effectiveness and safety of PEB (Cisplatin, Etoposide and Bleomycin) protocol for treatment of GCT in adjuvant setting.

Materials and methods: We conducted a retrospective analysis of 30 patients who underwent adjuvant treatment of ovarian GCT with PEB at our institute between January 2010 and January 2024. Disease staging was done

using FIGO staging system. Survival rates were calculated via Kaplan-Meier method and statistical correlations were investigated using Log Rank test.

Results: The median age of the patients was 49.5 years (range, 18-71 years). The majority of cases, 26 (86.7%), were diagnosed at the first clinical stage, whereas 4 (13.3%) of the patients were diagnosed at the third clinical stage. No patient had residual disease after primary surgery. After median follow-up of 72 months (range, 6-116 months), 4 (13.3%) cases of disease recurrence and 3 (10%) disease related deaths were observed. Median disease-free survival and overall survival have not yet been reached, however advanced FIGO stage at diagnosis has been statistically correlated with poorer outcomes $p<0.005$. The most common adverse event was neutropenia (any grade: 56.7%, grade ≥3: 36.6%). Bleomycin pulmonary toxicity was not observed, and in total 21 (70%) patient required drug dose adjustments. Importantly, dose reductions of chemotherapy did not affect survival ($p=0.825$).

Conclusion: Our study identified the stage of the disease as a crucial predictive factor for patient survival. The PEB protocol is the most utilized chemotherapy regimen in adjuvant treatment of GCT, and our findings demonstrate its manageable toxicity profile. Furthermore, our study revealed that dose adjustments of therapy did not influence outcomes.

Keywords: Granulosa cell tumours, chemotherapy with PEB regimen, dose reduction

Primena pembrolizumaba u lečenju metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC) – iskustvo Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS)

Katarina Ljujić, Feđa Đorđević, Dimitrije Kolović, Andrijana Kojić, Nemanja Stanić, Neda Nikolić, Davorin Radosavljević, Jelena Spasić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Pembrolizumab je standardna terapijska opcija za lečenje pacijenata sa odmaklim NSCLC sa ekspresijom PD-L1≥50%, kao monoterapija ili u kombinaciji sa hemioterapijom.

Cilj: Prikaz iskustva primene monoterapije pembrolizumab na IORS-u.

Rezultati: U periodu od februara 2018. do januara 2024. na IORSu je 100 pacijenata lečeno pembrolizumabom. Medijana starosti pacijenata je 64 godine (20-87), od kojih je 59% muškaraca, 41% žena. Broj nepušača je bio 56, ostalo su aktivni (11) i bivši pušači (33). Većina pacijenata je bilo ECOG PS 1 (60%), dok je ECOG PS 0 bilo 15%, odnosno ECOG PS 2 25%. Kod 70%

pacijenata je histopatološki potvrđen adenokarcinom, kod 25% skvamocelularni karcinom, a bez bliže diferencijacije kod 5%. Dva ili više metastatska ishodišta pre početka lečenja je bilo prisutno kod 89% pacijenata. Najčešća metastatska mesta su bila kontralateralno plućno krilo, pleura, mozak, kosti i nadbubrežne žlezde. Nivo PD-L1 ekspresije je kod 32 pacijenta bio između 50–60%, kod 19 61–70%, kod 23 71–80%, kod 16 81–90%, a kod 10 91–100%. Najbolji terapijski odgovor parcijalne regresije je registrovan kod 36% pacijenata, stabilna bolest kod 41%, a progresija bolesti je zabeležena kod 19%. Nakon progresije 16% pacijenata je tretirano hemioterapijom, 7% radioterapijom, kod 5% lečenje je nastavljenom primenom i hemioterapije i radioterapije. Imunski posredovani neželjeni efekti su zabeleženi kod 26% pacijenata. Najučestaliji su bili kožne toksičnosti (8%) i artritis (7%), dok je kod 3 pacijenta lečenje pembrolizumabom trajno obustavljeno zbog razvoja toksičnosti gr 3 i 4 (pneumonitis, mukozitis, kožna toksičnost). Na terapiji pembrolizumabom je i dalje 33 pacijenta, dok je 59 pacijenata preminulo. Medijana vremena do progresije bolesti je 13.86 meseci (95% CI, 7.25–20.48) a medijana ukupnog preživljavanja 19.25 meseci (95% CI, 12.93–25.57).

Zaključak: Dosadašnja iskustva primene pembrolizumaba kod pacijenata sa NSCLC sa PD-L1≥50% na IORSu su u skladu sa postojećim podacima o efikasnosti i bezbednosti leka i predstavlja značajan napredak u lečenju ove grupe pacijenata.

Ključne reči: pembrolizumab, NSCLC, PD-L1

Pembrolizumab monotherapy in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) – experience from The Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Katarina Ljujić, Feđa Đorđević, Dimitrije Kolović, Andrijana Kojić, Nemanja Stanić, Neda Nikolić, Davorin Radosavljević, Jelena Spasić

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Pembrolizumab is a standard therapeutic option for the treatment of patients with advanced NSCLC with PD-L1 expression ≥50%, either as monotherapy or in combination with chemotherapy.

Aim: To present the experience with pembrolizumab monotherapy at the IORS.

Results: From February 2018 to January 2024, 100 patients were treated with pembrolizumab at IORS. The median age was 64 years (20-87), with 59% male and 41% female. The number of non-smokers was 56, while 11

were active smokers and 33 former smokers. Most had ECOG PS 1 (60%), with 15% ECOG PS 0 and 25% ECOG PS 2. Adenocarcinoma was histopathologically confirmed in 70% of patients, squamous cell carcinoma in 25%, and not otherwise specified in 5%. At the start of treatment, 89% of patients had two or more metastatic sites. The most common metastatic sites were the contralateral lung, pleura, brain, bones, and adrenal glands. Expression levels of PD-L1 were between 50-60% in 32 patients, 61-70% in 19, 71-80% in 23, 81-90% in 16, and 91-100% in 10 patients. The best response of partial regression was registered in 36% of patients, stable disease in 41%, and disease progression in 19%. After progression, 16% of patients received chemotherapy, 7% radiotherapy, and 5% both. Immune-related side effects occurred in 26% of patients, with skin toxicity (8%) and arthritis (7%) being most common. Pembrolizumab was permanently discontinued in 3 patients due to grade 3 or 4 toxicity (pneumonitis, mucositis, skin toxicity). Thirty-three patients remain on therapy, while 59 have died. The median time to progression was 13.86 months (95% CI, 7.25-20.48), and overall survival was 19.25 months (95% CI, 12.93-25.57).

Conclusion: The experience with pembrolizumab in NSCLC patients with PD-L1 ≥50% at IORS aligns with existing efficacy and safety data, representing a significant advancement in treatmen of this patient group.

Keywords: pembrolizumab, NSCLC, PD-L1

POVEZANOST IMUNOLOŠKI POSREDOVANIH NEŽELJENIH EFEKATA I EFIKASNOSTI ATEZOLIZUMABA U POPULACIJI PACIJENATA SA UZNAPREDOVALIM NESITNOĆELIJSKIM KARCINOMOM PLUĆA KOJI SU PRETHODNO LEČENI SA VIŠE HEMIOTERAPIJSKIH PROTOKOLA: ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Filip Marković[1], Mihailo Stjepanović[1,2], Natalija Samardžić[1], Milica Kontić[1]

[1] Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Uvod: Inhibitori kontrolnih tačaka (ICI) su osnova lečenja metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC) bez onkogene adikcije. ICI imaju specifičan profil toksičnosti, a njihove neželjene reakcije nazvane su imunološki posredovani neželjeni događaji (irAEs). Pojava irAEs tokom primene sistemske terapije na bazi atezolizumaba u prvoj liniji lečenja kod pacijenata sa uznapredovalim NSCLC povezana je sa povoljnim ishodima lečenja.

Cilj: Ova studija ima za cilj da istraži povezanost između irAE i efikasnosti atezolizumaba kod pacijenata sa uznapredovalim NSCLC kod kojih je prethodno primenjeno više linija platinumskih dubleta.

Metode: Studija je obuhvatila 105 pacijenata sa uznapredovalim NSCLC koji su primali monoterapiju atezolizumabom nakon progresije bolesti posle najmanje jedne prethodne linije hemoterapije na bazi platine u jednoj akademskoj ustanovi u Srbiji. Podaci su prikupljeni iz bolničkog registra karcinoma pluća.

Rezultati: Među ispitanicima, 63,8% su bili muškarci, pretežno aktuelni (53,3%) ili bivši pušači (37,1%), pri čemu je približno polovina imala dobar performans status (ECOG PS 0-1) prilikom započinjanja terapije atezolizumabom. irAEs su primećeni kod 23 pacijenta (21,9%). Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (mPFS) kod onih sa irAEs iznosila je 13,03 meseca, u poređenju sa 3,4 meseca kod onih bez irAEs, što ukazuje na značajnu povezanost između pojave irAEs i poboljšanog mPFS (HR 0,365 [95% CI, 0,195-0,681], p=0,002), kao i stope objektivnog odgovora (ORR) (p=0,001). irAEs i ECOG PS 0-1 bili su prediktivni faktori za duži mPFS, a irAEs su bile češće kod pacijenata sa ECOG PS 0-1 (p=0,01).

Zaključak: Pojava irAE bila je povezana sa poboljšanim mPFS i ORR kod pacijenata sa NSCLC lečenih atezolizumabom, koji su prethodno primili više linija hemoterapije na bazi platine. irAEs su se češće javljale kod pacijenata sa dobrim performans statusom.

Ključne reči: nesitnoćelijski karcinom pluća, atezolizumab, imunoterapija, imunološki posrednovani neželjeni efekti

Association of Immune-Related Adverse Events With Efficacy of Atezolizumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer patients: Single center experience

Filip Marković[1], Mihailo Stjepanović[1,2], Natalija Samardžić[1], Milica Kontić[1]

[1] Clinic for Pulmonology, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; [2] Faculty of Medicine of University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are fundamental in treating metastatic non-oncogene addicted non-small cell lung cancer (NSCLC). ICIs exhibit distinctive toxicity profile, with their associated side effects termed immune-related adverse events (irAEs). Occurrence of irAEs during atezolizumab-based regimens for first-line treatment in advanced

NSCLC patients was associated with favorable treatment outcomes. This study aims to investigate the association between irAEs and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC patients who have previously undergone multiple lines of platinum-based chemotherapy.

Methods: The study included 105 patients with advanced NSCLC who received atezolizumab monotherapy following disease progression after at least one prior line of platinum-based chemotherapy at a single academic institution in Serbia. Data were sourced from a hospital-based lung cancer registry.

Results: Of the participants, 63.8% were male, predominantly current (53.3%) or ex-smokers (37.1%), with approximately half exhibiting good performance status (ECOG PS 0-1) at atezolizumab initiation. irAEs were observed in 23 patients (21.9%). Median progression-free survival (mPFS) for those with irAEs was 13.03 months versus 3.4 months for those without, indicating a significant association between irAE occurrence and improved mPFS (HR 0.365 [95% CI, 0.195-0.681], p=0.002), as well as objective response rate (ORR) (p=0.001). irAEs and ECOG PS 0-1 were predictive of longer mPFS, with irAEs more prevalent in patients with ECOG PS 0-1 (p=0.01).

Conclusion: Occurence of irAEs was associated with improved mPFS and ORR in NSCLC patients treated with atezolizumab that have previously received multiple lines of platinum-based chemotherapy. irAEs were more likely to occur in patients of good performance status.

Keywords: NSCLC; atezolizumab; immunotherapy; immune-related adverse events

Continuation of the trend of increasing numbers in genetic tested patients at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Aleksandar Martinovic[1,2], **Nada Santrac**[1,2], **Branka Radmanovic**[1], **Jovana Koncar**[1], **Nevena Savkovic**[1], **Veljko Grabovcic**[1]

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

Background: Worldwide, there has been a significant increase in breast reconstructions (BR) and prophylactic mastectomies (PM). In our cancer center we have observed a similar trend, with more inquiries and demands

from patients on possibility for contralateral PM. This increase has been especially noted during COVID 19 pandemics (2021–2023).

The aim of this study was to show trends in BRs and PMs in our cancer center in the 6-year period, including COVID 19 pandemics.

Material and methods: This retrospective study included all patients that had BR for breast cancer at Institute for Oncology and Radiology of Serbia, a national cancer center, during a 6-year period (January 2018-January 2024), with special focus on PMs.

Results: In this 6-year period we have performed in total 998 BRs due to breast cancer (table 1). Out of these, 17,43% had also a contralateral PM, in majority due to a radiologically suspicious contralateral breast lesion. There has been an evident increase in number of BRs, followed by increase in PMs. In total 34% of patients tested had a genetic mutation (BRAC1/2, PALB2, CHEK2).

Year	Breast reconstructions for breast cancer N (%) patients	Contralateral prophylactic mastectomies in breast cancer N (%) patients	Genetic testing N (%) patients	Genetic mutation confirmed N (%) patients
2018	116 (15.65)	18/116 (15.52)	0 (0)	0
2019	128 (17.27)	17/128 (13.28)	3/17 (17.65)	0
2020	111 (14.98)	15/111 (13.51)	3/15 (20.00)	1
2021	206 (27.80)	41/206 (19.90)	15/41 (36.58)	2
2022	184 (24.83)	34/184 (18.47)	11/34 (32.35)	6
2023	253 (34,14)	49/253 (19,37)	14/49 (28,57)	7
TOTAL	998	174/998 (17,43)	46/174 (26,44)	16/46 (34,78)

Conclusions: The increase in PMs was observed in the recent years in Serbia, especially during COVID 19 pandemics, and we expect this to continue. Patients are more informed and interested in contralateral PMs, which might be due to disease-related anxiety, burden of frequent visits to radiologist and surgeon, but also due to fear of not being able to get full access to medical care, as it was noticed during COVID 19 pandemics.

Keywords: breast cancer, genetic testing, prophylactic mastectomy, breast reconstruction, COVID 19

MALE BREAST IMAGING – SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE

Nataša Prvulović Bunović[1,2], Milica Mastilović[3], Maja Stankov[2,3], Milena Spirovski[1,2]

[1] Diagnostic Imaging Centre, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [2] Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia; [3] Radiology Centre, University Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

Introduction: Male breast lesions are mostly benign, malignancies are extremely rare. One percent of all malignancies are encountered in male breasts. Diagnostic algorithms is the same as in women. Imaging usually starts with sonography which is highly reliable. In some cases, mammography and/or MR exam can be performed.

The Aim: This paper aims to show typical and atypical imaging characteristics of benign and histologically verified malignant changes in male patients, referred for diagnostics and treatment in the tertiary institution.

Materials and Methods: Using the informational system of the Institute of Oncology Vojvodina, we retrospectively evaluated male patients referred to imaging or percutaneous biopsy after the initial examination in other health institutions for a period of 10 years (2013–2023). We evaluated their imaging according to ACR BIRADS recommendations and compared it with histopathological findings.

Results: We identified 453 patients. Benign lesions accounted 97%, their diagnosis was made radiologically or histologically. Images were characterized as BIRADS 4 or 5 in 3%, and malignancy was histologically confirmed (95% ductal invasive carcinoma, 5% mesenchymal malignancy or metastasis). We had no false positive radiological findings in malignancies. Benign lesions were mostly classified as BIRADS 2, while minority had atypical presentation BIRADS 4, confirmed by biopsy. Malignancies are mainly presented as irregular, lobulated or vaguely circumscribed shadow or solid heterogenous mass, with or without calcifications. Sarcoma presented as expansive, clearly circumscribed inhomogeneous shadow, with numerous pathologically altered axillary lymph nodes. Malignant melanoma metastasis presented as a limited dense shadow, i.e., solid change.

Conclusion: Knowledge of typical and atypical imaging findings of male breast is necessary to reach a histological diagnosis and adequate treatment for malignancies as soon as possible and, on the other hand, to reduce the number of unnecessary interventions/biopsies in typically benign conditions and changes.

Keywords: male breast, BIRADS, gynecomastia, adenocarcinoma

Prva iskustva u primeni abemaciclibа, selektivnog inhibitora ciklin-zavisne kinaze 4/6, u lečenju ranog hormon-pozitivnog karcinoma dojke u dnevnoj bolnici za hemioterapiju (DBHT) Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije

Saša Mihajlović, M. Čalamać, O. Djurmez, K. Šerović, J. Oblaković, M. Dimitrijević, I. Minić, N. Stanić, I. Božović-Spasojević

Daily Chemotherapy hospital at Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Uvod: Abemaciclib, oralni, selektivni, CDK (eng. *cyclin dependent kinase*) 4/6 inhibitor, je u pivotalnoj *MonarchE* studiji, u kombinaciji sa endokrinom terapijom (ET) pokazao značajno poboljšanje preživljavanja bez relapsa bolesti, odnosno relativno smanjenje rizika od relapsa za 34% u poređenju sa samo ET kod pacijentkinja sa hormon-receptor pozitivnim (HR+), ranim karcinom dojke, visokog rizika.

Materijal i metode: Sproveli smo retrospektivnu analizu istorija bolesti pacijentkinja kod kojih je doneta odluka da se leče adjuvantnim abemaciclibom u kombinaciji sa ET preko DBHT-a. Obradili smo pacijentkinje kod kojih je ordiniran minimum jedan ciklus abemaciclibа.

Rezultati: U studiju je uključeno 19 pacijentkinja prosečne starosti 54 godine (raspon od 35 do 74). Karakteristike pacijentkinja su bile sledeće: 57,9% postmenopauznih; 84,2% je imalo duktalni invazivni karcinom dojke; 84,2% je imalo G2 dok je 15,8% imalo G3 tumora; sve pacijentkinje su imale tumore visoko HR+ (estrogen skor 7 i 8, 36,8% i 63,2%) i HER2 negativne; medijana ki67 indeksa proliferacije iznosila je 15% (raspon 5-50); medijana veličine tumora iznosila je 20mm (raspon 13-70); sve pacijentkinje su imale nodus pozitivnu bolest, medijana pozitivnih ekstirpiranih limfnih nodusa iznosila je 6 (raspon 1-21); 47,4% je bilo IIIa, IIIb-5,3%, IIIc-31,6% kliničkog stadijuma, dok je stadijum II zabeležen kod 3 pacijentkinje (IIa-5,3% i IIb-10,5%). Sve pacijentkinje su operisane i to mastektomija uz disekciju aksile kod 78,9%, a parcijalna resekcija uz disekciju aksile kod 21,1% pacijentkinja. Postoperativna radioterapija sprovedena je kod 89,5% pacijentkinja. Kao ET uz abemaciklib, ordiniran je inhibitor aromataze (anastrozol i letrozol, 63.2% i 36.8%).

Tokom terapije abemaciclibom zabeležene su sledeće toksičnosti: hematološke toksičnosti (10 pacijentkinja – neutropeniju gradusa 1 i 2, 7 pacijentkinja anemiju gradusa 1 i jedna pacijentkinja trombocitopeniju gradusa 1), elevacija transaminaza kod 10,5%, zamor kod 42,1%, mučnina i povraćanje kod jedne pacijentkinje (u okviru gradusa 1), najčešće neželjeno dejstvo je bila dijareja koja se javila kod 16/19 pacijentkinja (gradus 1– 52,6%,

gradus 2 – 26,3% i gradus 3- 5,3%). Kod 2 pacijentkinje (10,5%) redukovana je terapijska doza leka sa inicijalne maksimalne za 1 dozni nivo.

Zaključak: Abemaciclib u kombinaciji sa ET ordiniran je kod pacijentkinja sa HR+ KD visokog rizika za relaps bolesti shodno kliničkim parametrima. Većina pacijentkinja je dobro tolerisala lek, a najčešći neželjeni efekat bila je dijareja, koja se dominantno javljala u gradusu 1 i 2, te je efikasno bila tretirana merama suportivne terapije i/ili prilagođavanjem doze leka.

Ključne reči: Abemaciclib, karcinom dojke, hormonski receptor pozitivne, HER2 negativne, neželjeni događaji

Initial experiences with abemaciclib, a selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in the treatment of early hormone-receptor-positive breast cancer at the Daily Chemotherapy hospital at Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Saša Mihajlović, M. Čalamać, O. Djurmez, M. Dimitrijević, K. Šerović, J. Oblaković, N. Stanić, I. Minić, I. Božovic-Spasojević

Daily Chemotherapy hospital at Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Abemaciclib, an oral selective CDK (cyclin-dependent kinase) 4/6 inhibitor, demonstrated a significant improvement in relapse-free survival, with a relative reduction in the risk of relapse by 34 %, when combined with endocrine therapy (ET), compared to ET alone, in patients with high risk, hormone- receptor-positive (HR+), early-stage breast cancer, as shown in MonarchE clinical trial.

Materials and Methods: We conducted a retrospective analysis of the medical histories of patients who started their adjuvant treatment with abemaciclib in combination with ET in the Daily Chemotherapy hospital at Institute for Oncology and Radiology of Serbia. We included patients who received at least one cycle of abemaciclib.

Results: Nineteen patients with a median age of 54 years (range 35 to 74), were included in this analysis. The characteristics of the patients were as follows: 57.9% were postmenopausal; 84.2% had invasive ductal breast cancer; 84.2% had G2 tumors, while 15.8% had G3 tumors; all patients had highly HR+ tumors (estrogen score 7 and 8, 36.8% and 63.2%) and were HER2-negative. The median Ki67 proliferation index was 15% (range 5-50); the median tumor size was 20 mm (range 13-70); all patients had node-positive disease, with a median of 6 positive axillary lymph nodes (range 1-21). The clinical stages were as follows: 47.4% were stage IIIa, 5.3% stage IIIb, 31.6% stage IIIc, and stage II

was noted in 3 patients (IIa-5.3%, IIb-10.5%). All patients underwent surgery, with 78.9% undergoing mastectomy with axillary dissection and 21.1% undergoing partial resection with axillary dissection. Postoperative radiotherapy was administered to 89.5% of the patients. As part of the endocrine therapy (ET) with abemaciclib, an aromatase inhibitor (anastrozole and letrozole) was prescribed to 63.2% and 36.8% of patients, respectively.

During abemaciclib therapy, the following toxicities were observed: hematological toxicities (10 patients had grade 1 and 2 neutropenia, 7 patients had grade 1 anemia, and 1 patient had grade 1 thrombocytopenia), elevated transaminases in 10.5%, fatigue in 42.1%, nausea and vomiting in one patient (grade 1), and the most common adverse event was diarrhea, which occurred in 16/19 patients (grade 1 in 52.6%, grade 2 in 26.3%, and grade 3 in 5.3%). In 2 patients (10.5%), the therapeutic dose of the drug was reduced by one dose level from the initial maximum dose.

Conclusion: Abemaciclib in combination with ET was administered to patients with HR+ high-risk breast cancer based on clinical parameters. Most patients tolerated the drug well, with diarrhea being the most common adverse effect, predominantly occurring in grades 1 and 2. This side effect was effectively managed with supportive therapy and/or dose adjustments.

Keywords: Abemaciclib, breast cancer, hormone receptor-positive, HER2-negative, adverse events.

EFIKASNOST TRASTUZUMAB EMTANZINA (TDM1) U LEČENJU METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE U ZAVISNOSTI OD DUŽINE TRAJANJA ODGOVORA NA ADJUVANTNU HER2 BLOKADU

Teodora Novaković[1], **Simonida Bobić**[1], **Slobodan Kutić**[1], **Jovana Mijucić**[1], **Vojislav Ćosović**[1], **Marijana Milović-Kovačević**[1,2]

[1] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; [2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Trastuzumab emtanzin je trenutni standard lečenja kod pacijentkinja sa humanim epidermalnim faktorom rasta receptor 2 (her2) pozitivnim metastatskim karcinomom dojke čija bolest je progredirala u toku ilina kon lečenja kombinacijom anti her2 antitela uz taksan.

Cilj rada: Cilj našeg istraživanja je bio da ispitamo da li pacijentkinje kod kojih je registrovan relaps bolesti u toku ili u prvih 6 meseci nakon završetka adjuvantne anti her2 terapije uz taksan (rani relapseri) imaju lošije dugoročne ishode u odnosu na pacijentkinje koje su pokazale osetljivost na adjuvantnu terapiju her2blo kadom (kasni relapseri).

Metode: U ovoj retrospektivnoj, deskriptivnoj studiji ispitana je primena TDM1 u 1. ili 2. liniji lečenja kod pacijentkinja sa her2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, lečenih na Klinici za internističku onkologiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od 01.01.2019. do 01.01.2024.go dine.

Rezultati: U studiju je uključeno 80 pacijentkinja prosečne starosti 52 godine, od kojih je 34 (42.5 %) primilo TDM1 kao 1. liniju (rani relapseri), a 46 (57.5%) kao 2. liniju sistemskog lečenja (kasni relapseri). Medijana trajanja vremena do relapsa bolesti iznosila je 18 meseci (2-134). Progresija bolesti je registrovana kod 85% ranih relapsera sa medijanom trajanja vremena od početka sistemskog lečenja do progresije bolesti (PFS-tdm1) 11.5 meseci (9–17). Pacijentkinje koje su lečene taksanima uz anti her2 terapiju kao prvom linijom sistemskog lečenja imale su medijanu trajanja vremena od početka sistemskog lečenja do progresije bolesti PFS-hp 15 meseci (13-18), koja ukazuje na jasan trend u pogledu dužeg PFS-a, dok komparacijom PFS-tdm1 i PFS-hp nije uočena statistički značajna razlika (Log-Rank test X-2= 0.297 br.st. slob=1; p=0.58). Progresija bolesti registrovana je kod 70% kasnih relapsera, sa medijanom trajanja vremena od početka sistemskog lečenja TDM1 do progresije-bolesti (PFS-tdm1a) 12 meseci (9-18). Poređenjem PFS-tdm1 kod ranih relapsera u odnosu na PFS-tdm1a kod kasnih relapsera, nije registrovana statistički značajna razlika(Log-Rank test X-2= 0.589 br.st. slob=1; p=0.44). Smrtni ishod u toku lečenja TDM1 u 1. ili 2. liniji je registrovan kod 57% pacijentkinja sa medijanom trajanja vremena ukupnog preživljavanja 29.5 meseci (2-104).

Zaključak: Nije zabeležena značajna razlika u medijani vremena od početka sistemskog lečenja do progresije bolesti u zavisnostiod linije lečenja u kojoj se TDM1 primenjivao.

Ključne reči: trastuzumab emtanzin TDM1, kasni relapseri, rani relapseri

EFFICACY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE (TDM1) IN METASTATIC BREAST CANCER DEPENDING ON THE DURATION OF RESPONSE TO ADJUVANT HER2 THERAPY

Teodora Novaković[1], Simonida Bobić[1], Slobodan Kutić[1], Jovana Mijucić[1], Vojislav Ćosović[1], Marijana Milović-Kovačević[1,2]

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

Introduction: Trastuzumab emtansine is the current standard treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- positive metastatic breast cancer (MBC) whose disease progresses after treatment with a combination of anti-HER2 antibodies and a taxane.

Aim: The aim of our study was to investigate whether patients who relapsed during or within 6 months of completing adjuvant anti-HER2 therapy with a taxane (early relapsers) have worse long-term outcomes compared to those who responded to adjuvant anti-HER2 blockade (late relapsers).

Methods: This retrospective descriptive study investigated the use of TDM1 in patients with her2 positive MBC treated at the Internistic oncology clinic of Institute for oncology and radiology of Serbia from 01.01.2019 to 01.01.2024.

Results: Among 80 patients included in the study with median age of 52 years, 34 (42.5 %) were treated with TDM1 as first-line (early relapsers) and 46 (57.5%) as second-line treatment (late relapsers) in the context of metastatic disease. Median disease-free interval (DFI) was 18 months (2-134). Progressive disease was registered in 85% of early relapsers with median progression-free survival (PFS-tdm1) of 11.5 months (9-17). The median progression-free survival (PFS-thp) in patients treated with taxane and anti her2 antibodies as first-line sistematic treatment was 15 months (13-18). Although these results showed a trend in context of longer PFS, there was no statistically significant difference between PFS tdm1 and PFS thp (Log-Rank test X-2= 0.297 br.st. slob=1; p=0.58). Disease progression was registered in 70% of late relapsers with median progression free survival (PFS-tdm1a) of 12 months (9-18). There was no statistically significant difference between PFStdm1 in early relapsers regarding to PFStdm1a in late relapsers (Log-Rank test X-2= 0.589 br.st. slob=1; p=0.44). Death occurred in 75% patients treated with TDM1 as first or second -line treatment of MBC, with median overal survival of 29.5 months (2-104).

Conclusion: Progression-free survival was not significantly correlated with the line of treatment in which T-DM1 was administered for HER2-positive metastatic breast cancer.

Keywords: trastusumab emtansin TDM1, early relapsers, late relapsers, PFS

Radiološka evaluacija „bulky" bolesti u medijastinumu kod pacijenta sa Hodgkin limfomom: RTG vs. MSCT vs. PET/CT

Sofija Pantelić, Mila Purić, Aleksandra Drinić, Tatjana Arsenijević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS)

Uvod: Hodgkin-ov limfom (HL) je najčešće dijagnostikovan malignitet kod adolescenata starosti od 15 do 19 godina. Prisustvo masivne medijasti-

nalne mase je karakteristika prisutna u svim sistemima klasifikacije rizika, ali bez jasnog koncenzusa o definiciji- kao više od jedne trećine medijastinalnog odnosa mase (MMR), više od jedne trećine medijastinalnog torakalnog odnosa (MTR) ili bilo koja masa veća od 10 cm u jednoj dimenziji. Masivni medijastinalni volumen se trenutno definiše na osnovu merenja radiografije grudnog koša (RTG) kao odnos maksimalnog poprečnog prečnika mase i unutrašnjeg torakalnog prečnika na nivou Th 5/6, tj. torakalni odnos (TR) ≥ 0,33. Napredak u dijagnostici i lečenju HL je upotreba PET/CT u preciznom stadiranju bolesti i merenju volumena aktivne bolesti.

Cilj: Procena „bulky" medijastinalne mase upotrebom različitih imidžinig metoda, RTG vs. MSCT vs. PET/CT.

Metode: Od 8 novodijagnostikovanih pacijenta u prospektivnu analizu je uključeno 3 pacijenta sa dijagnozom HL postavljenom u periodu od 2023. do 2024. godine lečenih na IORS-u sa „ bulky" bolesti u medijastinumu koji su imali inicijalnu RTG, MSCT i PET/CT. Merenje najšireg medijastinalnog prečnika i unutrašnjeg torakalnog prečnika obavljeno je korišćenjem RTG, MSCT i PET/CT.

Rezultati: Kod prvog pacijenta je prisustvo „bulky" medijastinuma dokazano na RTG snimku sa TR= 0.5, kod drugog pacijenta na osnovu merenja na RTG TR je iznosio 0.30, dok je na MSCT snimku imao vrednost 0.33. Kod trećeg pacijenta TR je na RTG i MSCT imao vrednost < 0.30, dok je na PET/CT pokazao vrednost od 0.33 što je pacijenta svrstalo u grupu sa masivnom medijastinalnom bolesti.

Zaključak: Postojala je korelacija između CT i RTG za merenje torakalnog odnosa kod jednog pacijenta, pri čemu je TR (CT) veći od TR (RTG). TR (RTG) nije verifikovao masivnu bolest kod dva od tri pacijenta, što implicira da RTG nije adekvatan za procenu masivne medijastinalne bolesti.

Ključne reči: Hodgkin limfom, RTG, MSCT, PET/CT, „bulky" masa

Radiological evaluation of „bulky" disease in the mediastinum in a patient with Hodgkin's lymphoma: X-ray vs. MSCT vs. PET/CT

Sofija Pantelić, Mila Purić, Aleksandra Drinić, Tatjana Arsenijević

Institute of Oncology and Radiology of Serbia (IORS)

Introduction: The presence of a massive mediastinal mass is a feature present in all risk classification systems, but with no clear consensus on definition—as more than one-third of the mediastinal mass ratio (MMR),

more than one-third of the mediastinal thoracic ratio (MTR), or any mass greater than 10 cm in one dimension. Massive mediastinal volume is currently defined based on chest radiography (X-ray) measurements as the ratio of the maximum transverse diameter of the mass to the internal thoracic diameter at the Th 5/6 level, i.e. thoracic ratio (TR) ≥ 0.33. Advances in the diagnosis and treatment of HL are the use of PET/CT in precise staging of the disease and measurement of the volume of active disease.

Objective: Assessment of „bulky" mediastinal mass using imaging methods, X-ray vs. MSCT vs. PET/CT.

Methods: Out of 8 newly diagnosed patients, 3 patients with a diagnosis of HL established in the period from 2023 to 2024, treated at IORS with „bulky" disease in the mediastinum, were included in the prospective analysis.

Results: In the first patient, the presence of a „bulky" mediastinum was proven on the X-ray image with TR= 0.5. In the second patient, based on measurements on the X-ray, the TR was 0.30, while on the MSCT image it had a value of 0.33. In the third patient, TR had a value of < 0.30 on X-ray and MSCT, while on PET/CT it showed a value of 0.33, which classified the patient in the group with massive mediastinal disease.

Conclusion: There was a correlation between CT and X-ray for measurement of thoracic ratio in one patient, with TR(CT) being greater than TR (X-ray). TR (X-ray) did not verify massive disease in two of the three patients, implying that X-ray is not adequate for evaluating massive mediastinal disease.

Keywords: Hodgkin lymphoma, X-ray, MSCT, PET/CT, „bulky" mass

Anti PD-1 vs kombinovana ciljana terapija u prvoj liniji kod pacijenata sa uznapredovalim melanomom: rezultati tercijarnih centara u Srbiji

Aleksandar Popović[1], Branko Dujović[2], Ivana Jocić[2], Ana Stojković[1], Marina Petronijević[3], Nemanja Kolović[4], Ivan Petković[1,5], Mirjana Balić[1], Suzana Matković[6], Borislava Nikolin[4], Tanja Radević[2], Željko Mijušković[2], Jovica Glišić[3], Emina Milosavljević[3], Lidija Kandolf[2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Beograd, Srbija; [3] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Srbija; [4] Institut za onkologiju Vojvodine; [5] Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Katedra za onkologiju; [6] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije.

Uvod: Sekvencione studije kod BRAF+ melanoma izmenile su preporuke terapijskih vodiča i postavile inhibitore kontrolnih tačaka (ICI) kao terapiju prve linije kod uznapredovalog melanoma. Cilj ove analize je procena ishoda prve linije terapije kod BRAF+ melanoma.

Metode: Sproveli smo retrospektivnu analizu koja je uključila uznapredovale BRAF+ netretirane pacijente sa melanomom iz tercijarnih centara u Srbiji lečenih ciljanom terapijom (TT) ili mono-ICI. Hi kvadrat ili Fišerov test tačne verovatnoće korišćeni su za poređenje dve grupe. Period do progresije (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) procenjivani su Kaplan-Meier metodom (CI 95%; p<0.05), a log rank je korišćen kako bi se poredili PFS i OS među podgrupama.

Rezultati: U analizu je uključeno 207 pacijenata, 118 (57%) lečenih TT i 88 (43%) ICI u prvoj liniji. Medijana praćenja iznosila je 14,2 meseca. Nije postojala statistički značajna razlika mežu modalitetima lečenja po polu (p=0,66), godinama (p=0,31), prisustvu plućnih (p=0,33), limfonodalnih (p=0.48) ili moždanih metastaza (p=0.29). Loši prognostički parametri bili su češći u TT podgrupi poput povišenog LDH (<.0001), ECOG ≥ 1 (<.0001), i prisustva ≥3 metastatskih mesta (p=0,0012) uključujući jetru (p=0,017). Ukupni terapijski odgovor (ORR) iznosio je 34.3% vs 56.8% (p=0.002), a kontrola bolesti (DCR) 71.9% vs 84.8% (p=0.04) u korist TT podgrupe. Nije bilo statistički značajne razlike u medijani PFS (p=0,65) i medijani OS (p=0,80) među terapijskim modalitetima. Razilka u PFS u drugoj liniji (PFS2)iz među ICI ITT takođe nijebi la zapažena (p=0,55).

Zaključak: Naša analiza nije pokazala razliku u preživljavanju između mono-ICI i TT grupe, ali uključivanje većeg broja pacijenata je neophodno. Treba uzeti u obzir i činjenicu da su sekvencione studije koje su dovele do izmene terapijskih vodiča uključivale pacijente na dualnoj ICI terapiji što možebi tiraz logre zultatana šeana lize.

Ključne reči: melanom, imunoterapija, ciljana terapija, realna klinička praksa

First-line anti PD-1 versus combined targeted therapy in patients with BRAF-mutant advanced melanoma: results from tertiary centers in Serbia

Aleksandar Popović[1], Branko Dujović[2], Ivana Jocić[2], Ana Stojković[1], Marina Petronijević[3], Nemanja Kolović[4], Ivan Petković[1,5], Mirjana Balić[1], Suzana Matković[6], Borislava Nikolin[4], Tanja Radević[2], Željko Mijušković[2], Jovica Glišić[3], Emina Milosavljević[3], Lidija Kandolf[2]

[1] Clinic of Oncology, University Clinical Center Nis, Serbia; [2] Medical Faculty Military Medical Academy University of Defence; [3] Clinic of Oncology, University Clinical Center Kragujevac, Serbia; [4] Oncology Institute of Vojvodina; [5] University of Nis, Faculty of Medicine, Department of Oncology, Nis, Serbia; [6] Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Sequencing studies in BRAF-mutant melanoma led to an update of melanoma guidelines with immuno-check point inhibitors (ICI) as a first-line treatment. We aim to assess the real-world outcome of first-line treatment of BRAF-mutant melanoma

Methods: We conducted a retrospective analysis which included BRAF-mutant therapy-naive advanced melanoma patients from tertiary centers in Serbia treated with targeted therapy (TT) or mono-ICI. The chi-square or Fisher's exact test were used to evaluate the categorical variables. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated using the Kaplan–Meier method (CI 95%; p <0.05). Survival between subgroups was compared using a log-rank ($p < 0.05$).

Results: A total of 207 patients were included, 118 (57%) receiving TT and 88 (43%) ICI in the first line. The median follow-up time was 14.2 months. There was no statistical significance between treatment modalities based on gender (p=0.66), age (p=0.31), presence of lung (p=0.33), lymph node (p=0.48) or brain metastasis (p=0.29). Poor prognostic parameters were more often observed in the TT subgroup, such as elevated LDH (<.0001), ECOG ≥ 1 (<.0001), and the presence of ≥3 metastatic sites (p=0.0012) including liver (p=0.017). The overall response rates (ORR) were 34.3% vs 56.8% (p=0.002), and the disease control rates (DCR) were 71.9% vs 84.8% (p=0.04) in favour of the TT subgroup. There was no statistical significance in median PFS (p=0.65) and median OS (p=0.80) between subgroups. As for the PFS2, there was also no statistically significant difference in terms of second-line ICI or TT treatment (p=0.55).

Conclusion: Our analysis showed no difference in survival between mono-ICI compared to TT, but the inclusion of more patients is needed. Also, it should be taken into consideration that sequencing studies which led to guidelines updates were based on dual ICI treatment which could be the reason for the results of our analysis.

Keywords: melanoma, immunotherapy, targeted therapy, real-world data

Correlation of clinicopathological characteristics of the primary tumor, risk factors and disease outcome with BRAF mutations in metastatic melanoma patients-single center analysis

Tatjana Radević[1], Tanja Tirnanić[1], Branko Dujović[1], Željko Mijušković[1], Milica Rajović[2], Miroslav Dinić[1], Zoran Bukumirić[3], Lidija Kandolf[1]

[1] Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Defence, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; [2] Department of Plastic and

Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine, University of Defence, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia; [3] Institute for Medical Statisics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Belgrade

Introduction: Cutaneous melanoma is a skin cancer with key risk factors including intermittent sun exposure, light skin, childhood sunburns, numerous nevi, and family history. The BRAF V600E mutation affects 40–60% of patients, influencing tumor characteristics and outcomes.

Objective: To investigate correlation of BRAF mutations with the most relevant clinicopathological parameters, risk factors and disease outcomes in metastatic melanoma patients.

Material and methods: retrospective study on 151 metastatic melanoma patients with confirmed BRAF mutations in the period from 2009-2019. The presence of the risk factor was determined on the basis of a structured questionnaire and dermatological examination. Mutation analysis of the BRAF gene was determined by PCR.

Results: The BRAF mutation was detected in 62,3% of patients, who were significantly younger age at the diagnosis of primary tumor and also at diagnosis of distant metastasis ($p<0,001$) with a lower tumor thickness in comparison to BRAF wild-type melanomas ($p=0,004$). BRAF mutations are more frequently observed in patients who experience intermittent UV exposure **(**$p=0,004$), but there is no correlation with skin phototype, eye color, number of nevi, sunburns and tanning bed use, family and personal history of melanoma. BRAF wild-type melanomas more frequently had ulceration of primary tumor compared to BRAF positive patients ($p=0,046$) but there was no correlation found regarding the localisation, histological subtype, number of mitoses and lymph nodes. A significant difference was found in the group of BRAF wild-type patients with more frequent metastases in the lungs compared to BRAF-positive patients. Disease outcome was not significantly different between BRAF-mutant and BRAF wild-type patients.

Conclusion: BRAF mutations are more frequently observed in younger patients who are intermittently sun-exposed and with lower tumor thickness. The presence of BRAF mutation had no impact on the disease outcome and is not a prognostic factor.

Keywords: BRAF mutation, metastatic melanoma, fisk factors, survival

FARINGOLARINGOEZOFAGEKTOMIJA I FARINGOLARINGEKTOMIJA U RADIKALNOM LEČENJU UZNAPREDOVALOG T3/T4A SKVAMOCELULARNOG KARCINOMA HIPOFARINKSA

Dejan Stojakov[1,3], Radmila Ilić[1], Radoje Kosanović[1], Rastko Živić[1,3], Miljan Milanović[1,3], Zagor Zagorac[1], Tomislav Palibrk[3,4], Miloš Kostić[1], Anđelija Kostić[1], Pavle Tasić[1], Ljubica Tomašević[2], Marko Đurić[2,3], Snežana Zatežić[2], Predrag Stevanović[2,3], Vladimir Đukić[1]

[1] Klinika za hirurgiju KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje"; [2] Klinika za anesteziologiju KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje"; [3] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; [4] Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Univerzitetski klinički Centar Srbije

Faringolaringoezofagektomija i faringolaringektomija sa rekonstrukcijom segmentima digestivnog trakta nudi mogućnost izvođenja R0 resekcije kod uznapredovalog karcinoma hipofarinksa. Ukupni rezultati lečenja uznapredovalog skvamocelularnog karcinoma hipofarinksa primenom multimodalne terapije još uvek nisu zadovoljavajući, kako sa stanovišta onkologije, tako i sa stanovišta kvaliteta života nakon lečenja. Anatomska prezervacija larinksa je u mnogim slučajevima moguća primenom neoadjuvantne hemioradioterapije, ali ona nije apsolutna garancija funkcionalnosti odnosno adekvatne protekcije disajnih puteva prilikom aspiracije. Iako faringolaringoezofagektomija i faringolaringektomija podrazumevaju izvođenje permanentne traheostome i gubitak laringealne funkcije, peroralna ishrana biva omogućena u potpunosti, u većini slučaja i doživotno.

U radu se prikazuju rezultati lečenja 9 pacijenta sa uznapredovalim karcinomom hipofarinksa (T3/T4a M0) lečenih bez prethodne neoadjuvantne hemioradioterapije radikalnom hirurškom resekcijom. Ona podrazumeva faringolaringoezofagektomiju/faringolaringektomiju, sa bilateralnom disekcijom vrata, uz rekonstrukciju defekta segmentima digestivnog trakta (želudac - gastric pull up, dugi segment kolona/ileokolona i slobodni jejunalni graft). Od 9 pacijenata bilo je 4 muškarca, prosečne starosti 58 (42–72) godine. Faringolaringoezofagektomija i gastroplastika primenjeni su kod 8 pacijenata, dok je kod jednog pacijenta učinjena faringolaringektomija sa interpozicijom slobodnog jejunalnog grafta. Kod sedam pacijenata je učinjena obostrana modifikovana radikalna disekcija vrata, a kod dva je na jednoj strani učinjena i radikalna disekcija vrata. Osam pacijenata je bilo u stadijumu IVa (T4a N0-2 M0), a jedan pacijent u stadijumu III (T3N1M0). Prosečni broj odstranjenih LN je iznosio 54,8 (32–91), a prosečni broj pozitivnih LN kod N+ pacijenta je iznosio 2,5 (1–5), uz napomenu da je sa kliničkim N+ nalazom na vratu bilo 2 pacijenta. Kod dve pacijentkinje došlo je do nekroze proksimalnog dela želuca, te je u reoperaciji učinjena resekcioni

debridman, repozicija vitalnog želuca intraabdominalno i koloplastika/ileokoloplastika. Jedna od ovih pacijentkinja je reoperisana i zbog dehiscencije piloroplastike, a ona je jedina imala i parcijalnu dehiscenciju faringealne anastomoze. Jedna pacijentkinja je imala prologiranu hipokalcemiju sa više epizoda tetanije. Postoperativnog mortaliteta nije bilo. Potpuna peroralna ishrana je omogućena svim pacijentima, a fonijatrijskom rehabilitacijom omogućena je dobra verbalna komunikacija kod 4 pacijenta. Svi operisani pacijenti praćeni su od momenta operacije do danas, osim jednog koji je nakon 18 meseci bio bez znakova progresije bolesti nakon čega je izgubljen praćenja. Period praćenja je iznosio 6–61 meseci. Tri pacijenta su umrla (posle 6,12 i 30 meseci), a uzrok smrti su bile pulmonalne metastaze kod dva pacijenta, a kod jednog metahroni karcinom pluća. Dva pacijenta imaju progresiju bolesti nakon 25 meseci od operacije, dok su tri pacijenta bez relapsa bolesti (61, 12 i 6 meseci nakon operacije).

Radikalna faringolaringoezofagektomija sa obostranom disekcijom vrata idalje predstavlja raspoloživu metodu lečenja uznapredovalog karcinoma hipofarinksa

Ključne reči: skvamocelularni karcinom, hipofarinks. faringolaringoezofagektomija, gastric pull up, free jejunal graft

PHARYNGOLARYNGOESOPHAGECTOMY AND PHARYNGOLARYNGECTOMY IN RADICAL TREATMENT OF ADVANCED T3/T4A SQUAMOS CELL HYPOPHARYNGEAL CARCINOMA

Dejan Stojakov[1,3], **Radmila Ilić**[1], **Radoje Kosanović**[1], **Rastko Živić**[1,3], **Miljan Milanović**[1,3], **Zagor Zagorac**[1], **Tomislav Palibrk**[3,4], **Miloš Kostić**[1], **Anđelija Kostić**[1], **Pavle Tasić**[1], **Ljubica Tomašević**[2], **Marko Đurić**[2,3], **Snežana Zatežić**[2], **Predrag Stevanović**[2,3], **Vladimir Đukić**[1]

[1] Clinic for surgery, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje"; [2] Clinic for anesthesiology KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje"; [3] School of medicine, University of Belgrade; [4] Orthopedic and Traumatology Clinic, Clinical Center of Serbia

Pharyngolaryngoesophagectomy and pharyngolaryngectomy with reconstruction espophageal reconstruction offers the possibility of R0 resection in advanced hypopharyngeal cancer. The overall results of the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx using multimodal therapy are still not satisfactory, both from the point of view of oncology and the quality of life after treatment.

We present the results of treatment of 9 patients with advanced hypopharyngeal cancer (T3/T4a M0) treated without prior neoadjuvant chemo-

radiotherapy with radical surgical resection. It involves pharyngolaryngoesophagectomy/pharyngolaryngectomy, with bilateral neck dissection, along with reconstruction of the defect with segments of the digestive tract (gastric pull up, colon/ileocolon and free jejunal graft). Out of 9 patients, 4 were men, average age 58 (42-72) years Pharyngolaryngoesophagectomy and gastroplasty were performed in 8 patients, while in one patient pharyngolaryngectomy with interposition of a free jejunal graft was performed. Eight patients were in stage IVa, and one patient was in stage III. The average number of removed LNs was 54.8 (32-91),. Necrosis of the proximal part of the stomach occurred in two patients, so resection debridement, intra-abdominal reposition of the vital stomach and coloplasty/ileocoloplasty were performed. There was no postoperative mortality. Full oral nutrition was provided to all patients, and rehabilitation enabled good verbal communication in 4 patients. All operated patients were monitored from the moment of operation until today, except for one who was without signs of disease progression after 18 months, after which he was lost to follow-up. The follow-up period was 6-61 months. Three patients died, and the cause of death was pulmonary metastases in two patients, and metachronous lung cancer in one. Two patients had disease progression 25 months after surgery, while three patients had no disease relapse.

Radical pharyngolaryngoesophagectomy with bilateral neck dissection is still an available treatment method for advanced hypopharyngeal carcinoma.

Keywords: squamous cell carcinoma, hypopharynx, pharyngolaryngoesophagectomy, gastric pull up, free jejunal graft

Reference

1. Sabljak P, Pesko P, Stojakov D, et al. Micrometastasis of hypopharyngeal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(6): 765–771.
2. Pesko P, Bjelovic M, Sabljak P, et al. Intraoperative endoscopy in obstructive hypopharyngeal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(28): 4561–4564.
3. Bich TA, Vuong NL, Cam Tu NCHTN, Truong TM, Trung LV. Long-Term Survival of Patients After Total Pharyngolaryngoesophagectomy with Gastric Pull-Up Reconstruction for Hypopharyngeal or Laryngeal Cancer Invading Cervical Esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023; 132(5): 511–518.
4. Shuangba H, Jingwu S, Yinfeng W, et al. Complication following gastric pull-up reconstruction for advanced hypopharyngeal or cervical esophageal carcinoma: a 20-year review in a Chinese institute. *Am J Otolaryngol*. 2011; 32(4): 275–278.

5. Sabljak P, Stojakov D, Davidovic L, et al. Pharyngolaryngoesophagectomy in a patient with an aberrant right subclavian artery: report of a case. *Surg Today*. 2011; 41(8): 1112–1116.

PROCENA ODNOSA NEUTROFILA I LIMFOCITA KOD PACIJENATA SA HODGKINOVIM LIMFOMOM (HL): ISKUSTVO KLINIKE ZA ONKOLOGIJU UKC NIŠ

Ana Stojković[1], Aleksandar Popović[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2], Kristina Janković[1], Lazar Stošić[3]

[1] Klinika za onkologiju, UKC Niš, Srbija; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, Katedra za onkologiju; [3] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet.

Uvod: Odnos neutrofila i limfocita (NLR) kod HL privukao je pažnju na osnovu rezultata studija koje su ukazale da viši NLR pri dijagnozi može korelirati sa uznapredovalim stadijumom bolesti, nižim stopama odgovora na lečenje i smanjenim ukupnim preživljavanjem.

Cilj: Proceniti prediktivnu vrednost odnosa neutrofila i limfocita (NLR) na CR nakon standardnih indukcionih režima.

Metode: Sproveli smo retrospektivnu analizu koja je obuhvatila pacijente sa patohistolo[ki verifikovanim HL, koji su lečeni na Klinici za onkologiju UKC Niš, standardnim indukcionim hemioterapijskim režimima (ABVD ili escBEACOPP) kao prvom linijom lečenja. Kriterijumi za uključivanje su bili poznate vrednosti neutrofila i limfocita pre započinjanja lečenja i procena odgovora pomoću FDG/PET-CT nakon završetka indukcije. Pacijenti su stratifikovani u podgrupe sa niskim i visokim NLR, pri čemu je prag vrednosti ≥4 smatran visokim. Hi-kvadrat ili Fisherov tačan test korišćeni su za evaluaciju kategorijskih varijabli, u skladu sa veličinom kategorije.

Rezultati: Uključili smo 47 pacijenata, 25 pacijenata sa niskim NLR (53.2%) i 22 sa visokim NLR (46.8%). Pacijenti sa visokim NLR imali su tendenciju da budu mlađi (medijana starosti 33.5 naspram 42.0 godina). Nije bilo statistički značajne razlike između dve podgrupe u vezi sa polom (p=0.370), prisustvom Bulky mase (p=0.619) i IPS skorom (0-2 naspram 3+; p=0.347). Postojala je numerički veća učestalost povišenog LDH (p=0.103), uznapredovalog kliničkog stadijuma (p=0.135) i prisustva B simptoma (p=0.170) u podgrupi sa visokim NLR, iako bez statističke značajnosti. Što se tiče odgovora na prvu liniju indukcionog lečenja, bilo je numerički manje kompletnih remisija (CR) u podgrupi sa visokim NLR, iako bez statističke značajnosti (p=0.169).

Zaključak: Iako je naša analiza pokazala samo numeričku razliku u pogledu lošijeg odgovora na prvu liniju indukcionog lečenja u podgrupi

sa visokim NLR, to ukazuje na potencijal u prepoznavanju pacijenata koji bi mogli imati koristi od dodatnih agenasa u prvoj liniji lečenja. Dalja analiza na većem broju pacijenata je potrebna.

Ključne reči: Hodgkinov limfom, odnos neutrofila i limfocita (NLR).

Assessment of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with Hodgkin lymphoma (HL): the experience of the Oncology clinic University clinical center Niš

Ana Stojković[1], Aleksandar Popović[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2], Kristina Janković[1], Lazar Stošić[3]

[1] Clinic of Oncology, University Clinical Center Niš, Serbia; [2] Department of Oncology, Faculty of Medicine, University of Niš, Serbia; [3] Faculty of Medicine, University of Niš, Serbia

Introduction: The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in Hodgkin lymphoma (HL) has drawn attention based on studies indicating that a higher NLR at diagnosis may correlate with advanced disease stage, lower treatment response rates, and reduced overall survival.

Objective: We aim to assess the predictive value of the NLR on complete response (CR) after standard induction regimens

Methods: We conducted a retrospective analysis that included HL patients treated at the Clinic of Oncology, University Clinical Center Nis, with standard induction regimens (ABVD or escBEACOPP) as first-line treatment. The inclusion criteria were known neutrophile and lymphocyte values before treatment initiation and FDG/PET-CT response assessment after induction completion. Patients were stratified into NLR low and high subgroups with a cutoff value of ≥4 considered as high. The chi-square or Fisher's exact test were used to evaluate the categorical variables, as appropriate for the category size.

Results: We included 47 patients, 25 NLR-low (53.2%) and 22 NLR-high (46.8%). Patients with NLR-high tended to be younger (median age 33.5 vs 42.0 years). There was no statistical significance between the two subgroups regarding gender (p=0.370), presence of Bulky mass ((p=0.619) and IPS score (0-2 vs.3+; p=0.347). There was a numerically higher occurrence of elevated LDH (p=0.103), advanced clinical stage (p=0.135) and presence of B symptoms (p=0.170) in the NLR-high subgroup, although without statistical significance. As for the response to first-line induction treatment, there was numerically less CR in the NLR-high subgroup, although without statistical significance (p=0.169).

Conclusion: Although our analysis showed only numerical difference in terms of poorer response to first-line induction treatment in the NLR-high subgroup, it shows potential in recognizing potential patients who could potentially benefit from additional agents in first-line. Further analysis of a larger sample of patients is needed.

Keywords: Hodgkin lymphoma, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR).

METASTAZE PRIMARNOG INVAZIVNOG KARCINOMA DOJKE U NADBUBREŽNOJ ŽLEZDI – SERIJA PACIJENTKINJA IZ INSTITUTA ZA ONKOLOGIJU I RADIOLOGIJU SRBIJE (IORS), U INTERVALU OD JANUARA DO SEPTEMBRA 2024.

Maja Šapić[1], **Katarina Kovačević**[1], **Sanja Manojlov**[1], **Aleksandar Stojanović**[1], **Aleksandra Erić Nikolić**[1], **Mirjan Nadrljanski**[1,2]

[1] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; [2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Karcinom dojke najčešće metastazira u pluća, jetru, kosti i mozak, dok su metastaze u nadbubrežne žlezde retke.[1-5] Promena veća od 2 centimetra, kod pacijenata sa istorijom maligniteta, suspektna je na metastazu.[6] Za radiološko dijagnostikovanje koriste se kompjuterizovana tomografija (CT) i/ili magnetna rezonancija (MR). Od 90 pacijentkinja sa primarnim invazivnim karcinomom dojke, kod 2 su verifikovane metastaze u nadbubrežnoj žlezdi.

Cilj: Utvrditi potencijalnu diseminaciju osnovne bolesti u organe abdomena i karlice, kao i tendenciju ka tipičnim i/ili atipičnim (ređim) lokalizacijama.

Metode: Od januara do septembra 2024, u IORS-u, načinjen je MR pregled abdomena i karlice kod 90 pacijentkinja sa primarnim invazivnim karcinomom dojke, po protokolu: T1WVibeDixon i T2W aksijala i koronala, DWI i T2W FS TSE aksijalna tomografija abdomena; pre i postkontrastno urađena je dinamska aksijalna i koronalna T1WVibeDixon tomografija, kao i T1W/T2W TSE Dixon koronalna, T1W/T2W TSE Dixon/DWI/ADC aksijalna, T2W TSE sagitalna tomografija karlice; pre i postkontrastno triplanarna T1W TSE Dixon W tomografija karlice.

Rezultati: Od 90 pacijentkinja, kod 32 su verifikovane metastaze u jetri, kostima, medijastinumu, mozgu, a kod 2 (2,22%) u nadbubrežnoj žlezdi. Kod jedne je izolovana metastaza u desnoj, dok je kod druge bolest diseminovana, osim u desnoj nadbubrežnoj žlezdi, i na vratu, slezini, ovariju-

mu, jetri, kostima i peritoneumu. Metastaze su verifikovane kao neoštro demarkirane, T2W hipointenzne, T1W rubno postkontrastno hiperintenzne promene, veće od 2cm, hipointenzne na ADC mapi. Navedene MR karakteristike, kao i činjenica da obe pacijentkinje imaju voluminoznije promene u odnosu na prethodni MR pregled, ukazuju na metastazu.

Zaključak: Od 90 pacijentkinja sa primarnim invazivnim karcinomom dojke, kod 32 su verifikovane metastaze u jetri, kostima, medijastinumu, mozgu, a kod 2 u nadbubrežnoj žlezdi, od kojih jedna kao izolovana metastaza. Njihovo rano otkrivanje, posebno u slučaju izolovanih metastaza, značajno je u planiranju hirurškog tretmana - laparoskopske adrenalektomije, posebno u slučajevima adrenalne insuficijencije.[7-10]

Ključne reči: karcinom dojke, nadbubrežna žlezda, metastaze

METASTASES OF PRIMARY INVASIVE BREAST CANCER IN THE ADRENAL GLAND – SERIES OF PATIENTS FROM THE INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY OF SERBIA (IORS), IN THE INTERVAL FROM JANUARY TO SEPTEMBER 2024

Maja Šapić[1], Katarina Kovačević[1], Sanja Manojlov[1], Aleksandar Stojanović[1], Aleksandra Erić Nikolić[1], Mirjan Nadrljanski[1,2]

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

Introduction: Breast cancer most often metastasizes to the lungs, liver, bones and brain, while metastases to the adrenal glands are rare.[1-5] A change greater than 2 cm, in patients with a history of malignancy, is suspicious for metastasis. [6] Computed tomography (CT) and/or magnetic resonance (MRI) are used for radiological diagnosis. Out of 90 patients with primary invasive breast cancer, metastases in the adrenal gland were verified in 2.

Aim: Determination of the potential dissemination of the primary disease in the organs of the abdomen and pelvis, as well as the tendency towards typical and/or atypical (rare) localizations.

Methods: From January to September 2024, at IORS, an MR examination of the abdomen and pelvis was performed in 90 patients with primary invasive breast cancer, according to the protocol for MR sequences for abdomen and pelvis.

Results: Out of 90 patients, metastases were verified in 32 in the liver, bones, mediastinum, brain, and in 2 (2.22%) in the adrenal gland. One of those patients had an isolated metastasis in the right adrenal gland, while

the other patient had disseminated disease in the adrenal gland, neck, spleen, ovary, liver, bones and peritoneum. Metastases were verified as poorly demarcated, T2W hypointense, T1W marginal postcontrast hyperintense changes, larger than 2 cm, hypointense on the ADC map. The mentioned MR characteristics, as well as the fact that both patients have more voluminous changes compared to the previous MR examination, indicate metastasis.

Conclusion: Out of 90 patients with primary invasive breast cancer, metastases were verified in 32 in the liver, bones, mediastinum, brain, and in 2 patients in the adrenal gland, one of which was an isolated metastasis. Their early detection, particularly in the case of isolated metastasis, is important in planning surgical treatment - laparoscopic adrenalectomy, especially in cases of adrenal insufficiency.[7-10]

Keywords: breast cancer, adrenal gland, metastases

Literatura:

1. Dingqi Sun, Jinhua Wang, Keqin Zhang, Hui Zhang, Tongxiang Diao, Qiang Fu. Adrenal gland metastasis of breast invasive mucinous carcinoma: a rare case report and review of literature. Case *Rep Oncol* 2022; 15: 636–641.
2. Suzuki H. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal gland carcinoma and metastases. *Curr Opin Urol*. 2006; 16(2): 47–53.
3. Liu XJ, Shen P, Wang XF, Sun K, Sun FF. Solitary adrenal gland metastasis from invasive ductal breast cancer: an uncommon finding. *World J Surg Oncol.* 2010; 8: 7.
4. Li Q, Xu BH, Li Q, Zhang P, Yuan P, Wang JY, et al. Clinical analysis of 34 patients with adrenal metastasis from breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2013; 35(11): 855–7.
5. He T, Liu J, Li Y, Jin JU, Sun SL, Ni LC, et al. Left adrenal gland metastasis of breast invasive ductal carcinoma: a case report. *Mol Clin Oncol.* 2016; 4(5): 859–62.
6. Ni YB, Tsang JYS, Shao MM, Chan SK, Cheung SY, Tong J, et al. GATA-3 is superior to GCDFP-15 and mammaglobin to identify primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 169(1): 25–32.
7. Andjelić-Dekić N, Božović-Spasojević I, Milošević S, Matijašević M, Karadžić K. A rare case of isolated adrenal metastasis of invasive ductal breast carcinoma. *Srp Arh Celok Lek.* 2014; 142 (9–10): 597–601.
8. Yoshitomi S, Tsuji H. A case of recurrent breast cancer with solitary adrenal metastasis treated with surgery and endocrine therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012; 39(12): 2074–6.

9. Güler SA, Şimşek T, Pösteki G, Güreşin A, Çınar S, Onbaşılar U, et al. A very rare reason for gastric perforation, caused by gastric metastasis of breast cancer: case presentation. *Eur J Breast Health*. 2018; 15(1): 59–62.
10. Öztürk H. Bilateral synchronous adrenal gland metastases of renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2015; 9(4): 1897–901.

Naša iskustva u detekciji metastatskog melanoma u nadbubrežnim žlezdama: prognostički i terapijski značaj MDCT abdomena

Ivana Šović, Mina Vasović Marković, Natalija Zoranović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Maligni melanom je visoko agresivna neoplazma sa sklonošću ka metastaziranju u jetru, kosti i mozak. Prava učestalost promena nadbubrežnih žlezda koje potiču iz primarnog kožnog melanoma ostaje nepoznata. Neki podaci sugerišu da se metastaze nadbubrežnih žlezda otkrivaju u otprilike 50% slučajeva malignog melanoma, često ostajući klinički neprimetne i identifikovane slučajno, mnogo godina nakon tretmana primarne neoplazme.

Metastaza u nadbubrežnim žlezdama u melanomu označavaju sistemsku bolest i nose lošu prognozu. Glavni dijagnostički kriterijum je prisustvo mase u nadbubrežnoj žlezdi na CT skenovima, prečnika većeg od 5 cm, sa centralnim i nepravilnim delovima, koji pokazuju nekrozu ili krvarenje, ali bez lipomatozne komponente. Bilateralne karakteristike su patognomonične. Ovalne mase nadbubrežnih žlezda sa niskom atenuacijom, prečnika manjeg od 3 cm na CT skenovima, ne bi trebalo pretpostavljati kao benigne kod pacijenata sa prethodnom istorijom melanoma. Temeljna procena lezija na nadbubrežnim žlezdama je ključna za sve pacijente sa melanomom, jer rana detekcija udaljenih metastaza ima značajne prognostičke i terapijske implikacije.

Cilj studije bio je da se utvrdi učestalost otkrivanja lezija nadbubrežnih žlezda kod pacijenata sa melanomom na kompjuterizovanoj tomografiji abdomena (MDCT) koja je ključna za pravovremeno otkrivanje i procenu značaja ovih lezija na prognostičke i terapijske parametre.

Materijal: U našoj studiji, pažljivo smo pratili 75 pacijenata sa melanomom tokom 24 meseca, na seriji CT skenova u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Kod pacijenata sa promenama u nadbubrežnim žlezdama lezije su analizirane po veličini, obliku, postkontrastnom pojačanju, a

etiologija masa je utvrđena na osnovu praćenja i, u nekim slučajevima, histopatološkom analizom.

Rezultati: U ovoj grupi, devet pacijenata je pokazalo hipodenzne nodularne promene unutar nadbubrežnih žlezda. Dalje ispitivanje otkrilo je da su četiri od ovih slučajeva benigni adenomi. Nasuprot tome, dva su pokazala sumnjive CT karakteristike sa pojačanim kontrastnim opacifikacijom, pokazujući rast nakon šest meseci, što ukazuje na metastaze. Preostala tri slučaja ostala su neodređena, što zahteva dalju dijagnostičku evaluaciju.

Zaključak: Ova studija naglašava važnost temeljnog praćenja kod pacijenata sa melanomom, s obzirom na značajan uticaj metastaza nadbubrežnih žlezda na prognozu. Rana identifikacija ovih metastaza kroz temeljnu radiološku procenu je vitalna za odluke o daljem lečenju i potencijalno bolje ishode za pacijente. Različite kliničke prezentacije i radiološke karakteristike metastaza nadbubrežnih žlezda kod malignog melanoma, kako je prikazano u četiri slučaja u ovoj studiji, ističu složenost ovog fenomena.

Our Experience in Detecting Metastatic Melanoma in the Adrenal Glands: Prognostic and Therapeutic Significance of Abdominal MDCT

Ivana Šović, Mina Vasović Marković, Natalija Zoranović

Institute of Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Malignant melanoma is a highly aggressive neoplasm has a tendency to metastasize to the liver, bones, and brain. The true incidence of adrenal gland lesions originating from primary cutaneous melanoma remains unknown. Some data suggest that adrenal gland metastases are detected in approximately 50% of malignant melanoma cases, often remaining clinically silent and identified incidentally, many years after treatment of the primary neoplasm.

Adrenal gland metastasis in melanoma signifies systemic disease and carries a poor prognosis. The main diagnostic criterion is the presence of an adrenal mass on CT scans, larger than 5 cm in diameter, with central and irregular portions showing necrosis or hemorrhage, but without lipomatous components. Bilateral features are pathognomonic. Adrenal gland oval masses with low attenuation, less than 3 cm in diameter on CT scans, should not be presumed benign in patients with a previous history of melanoma. A thorough assessment of adrenal gland lesions is crucial for all melanoma patients, as early detection of distant metastases has significant prognostic and therapeutic implications.

Objective: The objective of this study was to determine the detection rate of adrenal gland lesions in melanoma patients on abdominal multide-

tector computed tomography (MDCT), which is critical for timely detection and assessment of the prognostic and therapeutic significance of these lesions.

Materials: In our study, we closely followed 75 melanoma patients over 24 months, using a series of CT scans at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia. In patients with adrenal gland changes, lesions were analyzed for size, shape, post-contrast enhancement, and the etiology of the masses was determined based on follow-up and, in some cases, histopathological analysis.

Results: In this cohort, nine patients exhibited hypodense nodular changes within the adrenal glands. Further investigation revealed that four of these cases were benign adenomas. Conversely, two showed suspicious CT characteristics with enhanced contrast opacification, demonstrating growth after six months, suggesting metastases. The remaining three cases remained indeterminate, requiring further diagnostic evaluation.

Conclusion: This study highlights the importance of comprehensive monitoring in melanoma patients, given the significant impact of adrenal gland metastases on prognosis. Early identification of these metastases through thorough radiological assessment is vital for treatment decisions and potentially improved patient outcomes. The varied clinical presentations and radiological characteristics of adrenal gland metastases in malignant melanoma, as illustrated by the four cases in this study, underscore the complexity of this phenomenon.

METASTAZE RENALNOG KARCINOMA U NADBUBREŽNOJ ŽLEZDI

Mina Vasović Marković, Ivana Šović, Natalija Zoranović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Metastaze renalnog karcinoma (RCC) u nadbubrežnoj žlezdi predstavljaju relativno retku, ali klinički značajnu pojavu koja može promeniti tok lečenja pacijenata. Precizna dijagnostika, uključujući primenu kompjuterizovane tomografije (CT), ključna je za pravovremeno otkrivanje i praćenje metastatskih promena.

Cilj ove studije je da se prikažu karakteristike metastaza RCC-a u nadbubregu na CT pregledu, kao i da se proceni tačnost ovog modaliteta u odnosu na histopatološke nalaze.

Materijal i metode: Retrospektivno su analizirani podaci pacijenata sa metastazama RCC-a u nadbubregu, lečenih u periodu na Institutu za onkologiju i radiologiju. Svim pacijentima je urađen CT pregled abdomena i

karlice sa kontrastom, uz procenu veličine, oblika i vaskularizacije nadbubrežnih masa. CT nalazi su upoređeni sa postoperativnim histopatološkim rezultatima kako bi se utvrdila tačnost dijagnostičkog postupka.

Rezultati: Kod 15 od 45 analiziranih pacijenata (33%) utvrđene su metastaze RCC-a u nadbubregu na osnovu CT pregleda. Tumorske lezije su bile heterogene strukture, sa prosečnom veličinom od 4,5 cm, nejasnih ivica i izražene postkontrastne opacifikacije, što je sugerisalo hipervaskularne metastaze. Kod 12 pacijenata, CT je tačno identifikovao solitarne metastaze, dok je kod troje pacijenata otkrivena multifokalna bolest. Histopatološka analiza potvrdila je tačnost CT dijagnoze u 93% slučajeva.

Zaključak: CT je visoko senzitivna metoda za detekciju metastaza RCC-a u nadbubregu, omogućavajući preciznu procenu morfoloških karakteristika tumora. Ova metoda je od suštinskog značaja za donošenje terapijskih odluka, naročito kod pacijenata sa solitarnim metastazama koje mogu biti kandidati za hiruršku resekciju.

Metastases of Renal Carcinoma in the Adrenal Gland

Mina Vasović Marković, Ivana Šović, Natalija Zoranović

Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) metastasis to the adrenal gland is a relatively rare, but clinically significant occurrence that can impact the course of treatment for patients. Precise diagnostics, including the use of computed tomography (CT), are essential for timely detection and monitoring of metastatic changes.

The aim of this study is to present the characteristics of RCC metastasis to the adrenal gland on CT imaging and to assess the accuracy of this modality compared to histopathological findings.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on patients with RCC metastases to the adrenal gland, treated during a specified period at the Institute for Oncology and Radiology. All patients underwent CT scans of the abdomen and pelvis with contrast, assessing the size, shape, and vascularization of adrenal masses. CT findings were compared with postoperative histopathological results to determine the diagnostic accuracy.

Results: In 15 out of 45 analyzed patients (33%), RCC metastases to the adrenal gland were identified based on CT findings. The tumor lesions exhibited a heterogeneous structure, with an average size of 4.5 cm, irregular borders, and prominent post-contrast enhancement, suggesting hypervascular metastasis. In 12 patients, CT accurately identified solitary

metastases, while multifocal disease was detected in three patients. Histopathological analysis confirmed the accuracy of CT diagnosis in 93% of cases.

Conclusion: CT is a highly sensitive method for detecting RCC metastases to the adrenal gland, allowing for an accurate assessment of tumor morphological characteristics. This method is crucial for making therapeutic decisions, especially in patients with solitary metastases who may be candidates for surgical resection.

Da li čekanje na terapiju tirozin kinaza inhibitorima utiče na period bez progresije i ukupno preživljavanje kod pacijenta sa karcinomom bubrežnih ćelija?

Vještica Milka

Klinika za onkologiju UKC RS Banja Luka

Prema podacima Svjetske zdarvstvene organizacije broj novo-verifikovanih pacijenta sa karcinomom bubrega u Republici Srpskoj je oko 60 a broj umrlih zbog karcinoma bubrega je oko 25 pacijenta godišnje[1,2]. Iako relativno rijedak tip tumora karcinom bubrega je veliki javno-zdravstveni problem zbog malog broja dostupnih ljekova i velikog broja pacijenta koji čekaju uključivanje u Programa lijekova koji se primjenjuju u ograničeno dostupnim količinama. Pored imuno terapije koja trenutno nije dostupna, primjena terapije tirozinkinaza inhibitorima (Pazopanib, Sutent) je preporučena od vodećihonkoloških udruženja[3, 4]. Međutim i primjena inhibitora tirozinkinaze je ograničena. Cilj ovog rada je procjena da li dužina čekanja na terapiju nepovoljno utiče na period bez progresije bolesti.

Retrogradno opservaciono ispitivanje je sprovedeno u Klinici za Onkologiju UKC RS kao referentnom centru za Republiku Srpsku, u period od 01.01.2017 do 30.08.2024.godine. Za dobijanje demografskih podataka korištena je medicinska istorija pacijenta.

U periodu od 8 godina 56 pacijenta je liječeno terapijom Pazopanib – prosječno 7 novih pacijenta godišnje . Od svih pacijentasa karcinomom bubrega 85% su muškarci, a 15% žene. Analizirali smo grupu od 50 pacijenta, 6 pacijenta je isključeno iz analize zbog nedostatka podataka u medicinskoj istoriji. Prosječna dob naših pacijenta je bila 59 (od 40 do 76) godina. Prosječno vrijeme čekanja na terapiju je bilo 4,5 (od 0 do 12) mjeseci. A prosječan period bez progresije bolest je bio 21,5 mjeseci. Pacijenti su podijeljeni u 3 grupe Grupa A (40%) primila je lijek u roku od 2 mjeseca od donošenja konzilijarne odluke, grupa B (24%)čekali su lijek od 3 do 6 mjeseci, grupa

C (36%) čekala je lijek duže od 7 mjeseci. PFS period je računat zbrajanjem mjeseci čekanja i perioda koji je pacijent primao terapiju bez progresije bolesti. Za pacijente koji su pripadali grupi A prosječni PFS je bio 26,25 mjeseci , za pacijente koji su pripadali grupi B 14,9 mjeseci i za pacijente koji su pripadali grupi C PFS je bio 23,5 mjeseci. Prosječno preživljavanje naših pacijenta poslije 36 fatalna ishoda (72%) je 33,3 mjeseca. U odnosu na ukupno preživljavanje OS grupa A dosegnula je prosječnu medijanu od 40,55 mjeseci, grupa B imala je OS 23,5 mjeseci a grupa C 29,4 mjeseca.

Na osnovu sprovedenog istraživanja jasno je dokazano da period čekanja za uključivanje specifične onkološke terapije direktno utiče na period bez progresije bolesti kod onkoloških pacijenta sa karcinomombubrega.

DOES WAITING FOR TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY AFFECT PROGRESSION-FREE PERIOD AND OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA?

Vještica Milka

Oncology clinic UKC RS Banja Luka

According to data from the World Health Organization, the number of newly verified patients with kidney cancer in the Republic of Srpska is about 60, and the number of deaths due to kidney cancer is about 25 patients per year [1,2]. Although a relatively rare type of tumor, kidney cancer is a major public health problem due to the small number of available drugs and the large number of patients waiting for inclusion in the "Program of drugs that are administered in limited quantities". In addition to immunotherapy, which is currently not available, the use of tyrosine kinase inhibitor therapy (Pazopanib, Sutent) is recommended by leading oncology associations [3, 4]. However, the use of tyrosine kinase inhibitors is also limited. The aim of this paper is to assess whether the length of waiting for therapy adversely affects the period without disease progression.

The retrospective observational study was conducted in the Oncology Clinic of the University Hospital of RS as a reference center for the Republic of Srpska, in the period from January 1, 2017 to August 30, 2024. The patient's medical history was used to obtain demographic data.

In a period of 8 years, 56 patients were treated with Pazopanib therapy - an average of 7 new patients per year. Of all patients with kidney cancer, 85% are men and 15% are women. We analyzed a group of 50 patients, 6 patients were excluded from the analysis due to lack of data in the medical history. The average age of our patients was 59 (from 40 to 76). The average waiting time for therapy was 4.5 (from 0 to 12) months. And the

average period without disease progression was 21.5 months. The patients were divided into 3 groups. Group A (40%) received the medicine within 2 months of making the multidisciplinary tumor board decision, group B (24%) waited for the medicine from 3 to 6 months, group C (36%) waited for the medicine longer than 7 months. The PFS period was calculated by adding the months of waiting and the period the patient received therapy without disease progression. For patients belonging to group A the average PFS was 26.25 months, for patients belonging to group B 14.9 months and for patients belonging to group C the PFS was 23.5 months.

The average survival of our patients after 36 fatal outcomes (72%) is 33.3 months.In relation to overall survival OS group A reached an average median of 40.55 months, group B had an OS of 23.5 months and group C 29.4 months.

Based on the conducted research, it has been clearly proven that the waiting period for the inclusion of specific oncology therapy directly affects the period without disease progression in oncology patients with kidney cancer.

Reference

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancerstatistics 2020: GLOBOCAN estimatesof incidence andmortalityworldwidefor 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021: 71: 209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660
2. https://www.rtvbn.com/4044540/zavod-za-statistiku-procijenio-koliko-nas-zivi-u-srpskoj#google_vignette
3. Kanesvaran, R. et al. Pan-Asianadapted ESMO ClinicalPracticeGuidelinesforthediagnosis, treatmentandfollow-upofpatientswithrenalcellcarcinoma,ESMO Open, Volume 6, Issue 6, 100304
4. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Bagshaw H, Baine M, Beckermann K, Carlo MI, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh IH, Desai A, Ged Y, George S, Gore JL, Gunn A, Haas N, Johnson M, Kapur P, King J, Kyriakopoulos C, Lam ET, Lara PN, Lau C, Lewis B, Madoff DC, Manley B, Michaelson MD, Mortazavi A, Ponsky L, Ramalingam S, Shuch B, Smith ZL, Sosman J, Sweis R, Zibelman M, Schonfeld R, Stein M, Gurski LA. NCCN Guidelines® Insights: KidneyCancer, Version 2.2024. J NatlComprCancNetw. 2024 Feb;22(1):4-16. doi: 10.6004/jnccn.2024.0008. PMID: 38394781.

POSTER PRESENTATIONS

PODACI IZ REALNE KLINIČKE PRAKSE O MODALITETIMA LEČENJA PACIJENATA SA HER2 (RECEPTOR ZA HUMANI EPIDERMALNI FAKTOR RASTA 2) – POZITIVNIM RANIM KARCINOMOM DOJKE U SRBIJI – HERENA

Ivana Bozović Spasojević[1], Marijana Milović Kovačević[1], Ana Cvetanović[2], Ivana Kolarov Bjelobrk[3], Jelena Lucić[4], Zoran Andrić[5], Dušan Milenković[2], Marina Petronijević[4], Marina Čalamać[1], Ognjen Đurmez[1], Stefan Đurić[3], Vladimir Perduv[5], Lazar Popović[3]

[1] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; [2] Univerzitetski klinički centar Niš; [3] Onkološki institut Vojvodine; [4] Univerzitetski klinički centar Kragujevac; [5] Univerzitetska bolnica Medicinski centar Bežanijska kosa

Uvod: Neoadjuvantna hemoterapija sa dualnom ciljanom terapijom značajno je poboljšala ishode lečenja u HER2 pozitivnom ranom karcinomu dojke (KD). Patološki kompletan odgovor (pCR) korišćen je kao krajnji ishod u neoadjuvantnim randomizovanim kontrolisanim ispitivanjima, pokazujući snažnu korelaciju sa klinički značajnim ishodima preživljavanja. Ova studija pruža stvarne dokaze o šablonima lokalnog lečenja HER2 pozitivnog ranog karcinoma dojke u Srbiji, sa posebnim fokusom na stopu neoadjuvantnog lečenja (NAT) u poređenju sa operacijom u prvom planu i stopama pCR-a nakon NAT.

Metode: Ova retrospektivna analiza kartona pacijenta uključivala je pacijente sa HER2+ KD stadijuma II-III koji su bili podobni za NAT u 2022. godini. Podaci o kliničko-patološkom profilu i dodatne informacije do završetka adjuvantnog lečenja izdvojeni su iz patoloških izveštaja i medicinskih kartona.

Rezultati: Ukupno je uključen 189 pacijenata iz 5 referentnih centara u Srbiji. Kliničke faze su bile II (68,25%) i III (31,75%). Estrogenski receptori (ER) i Progesteronski receptori (PR) su bili pozitivni kod 62,43% i 45,5% pacijenata, dok je 63,49% bilo hormon-receptor (HR)-pozitivno. Ki-67 ≥20% zapažen je kod 85,18% pacijentkinja. 86,77% je primilo NAT, uglavnom prema protokolu AC + THP (98,78%). Prosečan broj ciklusa anti-HER2 NAT bio je 3,96±0,21, a 11,19±3,1 za adjuvantno lečenje. Polovina pacienta je postigla ukupni kompletan patološki odgovor (ypT0/is ypN0). Među pacijentima sa pCR-om, 64,63% njih je imalo fazu II bolesti. Pacijenti sa PR-negativnim karcinomom imali su najveću stopu pCR-a (67,07%), a zatim ER-negativni (53,66%), ER-pozitivni (47,56%) i PR-pozitivni (34,14%). Ki-67 indeks ≥20% utvrđen je kod 96,34% pacijentkinja sa pCR-om.

Zaključak: NAT je standardni izbor lečenja za HER2+ KD stadijuma II-III, sa boljim stopama pCR u ranijim stadijumima. Pored toga, pacijentkinje sa ER i PR negativnim tumorom i visokim Ki-67 indeksom imale su

veće stope pCR-a. Ovi rezultati se podudaraju sa prethodnim neoadjuvantnim kliničkim ispitivanjima i studijama sa dokazima iz realne kliničke prakse.

Ključne reči: Dokazi iz realne kliničke prakse, HER2-pozitivan karcinom dojke, Neoadjuvantna hemoterapija, Dualna ciljana terapija, Patološki kompletan odgovor

Zahvalnica: Medicinska statistika i nacrt sažetka su pruženi od strane Ognjena Milićevića (Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu) i finansirani od strane Roche d.o.o. Beograd.

Finansiranje: Ova studija je finansirana od strane Roche d.o.o. Belgrade.

Real world treatment patterns in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – positive early breast cancer in Serbia – HEReNA

Ivana Bozović Spasojević[1], Marijana Milović Kovačević[1], Ana Cvetanović[2], Ivana Kolarov Bjelobrk[3], Jelena Lucić[4], Zoran Andrić[5], Dušan Milenković[2], Marina Petronijević[4], Marina Čalamać[1], Ognjen Đurmez[1], Stefan Đurić[3], Vladimir Perduv[5], Lazar Popović[3]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia; [2] University Clinical Center Nis; [3] Oncology Institute of Vojvodina; [4] University Clinical Center Kragujevac; [5] University Hospital Medical Center Bezanijska Kosa

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy with dual-targeted therapy have significantly improved outcomes in HER2-positive early breast cancer (BC). Pathological complete response (pCR) has been used as an endpoint in neoadjuvant randomized controlled trials, showing a strong correlation with clinically significant survival outcomes. This study provides real-world evidence on early HER2-positive BC local treatment patterns in Serbia with a focus on rate of neoadjuvant treatment (NAT) versus upfront surgery and pCR rates after NAT.

Methods: This retrospective chart review included patients with stage II-III HER2+ BC eligible for NAT in 2022. Clinicopathological data and follow-up information until adjuvant treatment completion were extracted from pathology reports and medical records.

Results: A total of 189 patients were included from 5 referent centers in Serbia. Clinical stages were II (68.25%) and III (31.75%). Estrogen Receptor (ER) and Progesteron Recepor (PR) were positive in 62.43% and 45.5% respectively, with 63.49% being hormone receptor (HR)-positive.

Ki-67 ≥20% was observed in 85.18% patients. 86.77% received NAT, predominantly AC + THP (anthracycline and cyclophosphamide, followed by trastuzumab (H) + pertuzumab (P) + taxane) protocol (98.78%). The mean number of anti-HER2 NAT cycles was 3.96±0.21, and 11.19±3.1 for adjuvant treatment. Half of the patients (50%) achieved total pathological complete response (ypT0/is ypN0) after treatment with dual HER2 blockade. Among those with pCR, 64.63% had stage II disease. PR-negative patients had the highest pCR rate (67.07%), followed by ER-negative (53.66%), ER-positive (47.56%), and PR-positive (34.14%). Ki-67 index ≥20% was found in 96.34% of pCR patients.

Conclusion: NAT is the standard treatment for stage II-III HER2+ BC, with better pCR rates in earlier stages. Additionally, patients with ER-negative, PR-negative and high KI-67 index had higher pCR rates. These findings align with prior neoadjuvant clinical trials and real-world data studies.

Keywords: Real-world evidence, HER2 positive breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Dual-targeted therapy, Pathological complete response

Acknowledgements: Statistical analysis and medical writing for this abstract was provided by Ognjen Milićević, Faculty of Medicine, University of Belgrade and funded by Roche d.o.o.

Funding: This research project is sponsored by Roche d.o.o. Belgrade.

Serozni adenokarcinom jajnika niskog gradusa sa metastatskim depozitima u regiji vrata i aksili

Irena Conić[1,2], Slavica Stojnev[3,4], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2], Dane Krtinić[5,2], Milica Radić[1,2], Marijana Milović Kovačević[6,7]

[1] Katedra za onkologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; [2] Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički Centar Niš; [3] Katedra za patologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; [4] Centar za patologiju, Univerzitetski Klinički Centar Niš; [5] Katedra za farmakologiju sa toksikologijom, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; [6] Katedra za onkologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; [7] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Serozni adenokarcinom jajnika niskog gradusa retko daje metastatske promene u regiji vrata i aksila.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj 77-godišnje bolesnice sa metastatskim seroznim adenokarcinomom jajnika u levostranoj supraklavikularnoj regiji vrata i aksili.

Kod bolesnice je urađena klasična histerektomija sa bilateralnom adneksektomijom 2018. godine, nakon čega je nastavljeno lečenje primenom hemioterapije paklitaxel/karboplatina do 6 ciklusa. Pojava uvećanog limfnog nodusa na vratu supraklavikularno sa leve strane verifikovana je klinički i na MSCT pregledu vrata, grudnog koša i male karlice 2022.god. i utvrđeno patohistološki da se radi o metastazi seroznog papilarnog karcinonom jajnika niskog gradusa. Zbog suspektne promene u gornjem levom lobusu pluća sprovedena je VATS i resekcija gornjeg levog lobusa pluća. Patohistološki je potvrđeno da se radi o hamatromu pluća. Promena je odstranjena je u celini. Sproveden je retretman hemioterapijom paklitaxel/karboplatina 9 ciklusa nakon čega je došlo remisije promene na vratu avgusta 2022. godine. Jula 2024. godine dolazi do pojave limfonodomegalije u levoj aksili, kada je nakon patohistološke potvrde da se radi o metastatskom procesu iz jajnika lečenje započeto primenom mono paklitaksela zbog alergije na karboplatinu. Lečenje je u toku. PET/CT pokazuje nakupljanje radiofarmaka u levoj aksilarnoj regiji i levoj supraklavikularnoj regiji. Nalaz na parenhimskim organima je uredan.

Zaključak: Metastaze u limfnim nodusima vrata i aksili su retke kod pacijentkinja sa seroznim adenokarcinomom jajnika niskog gradusa. Neophodno je uraditi patohistološku potvrdu i PET/CT koji može pokazati povećano vezivanje radioaktivnosti. Takve tumore jajnika sa udaljenim metastazama ne treba zanemariti u diferencijalnoj dijagnozi limfadenopatije.

Ključne reči: karcinom jajnika, metastaze u regiji vrata i aksilama, hemioterapija.

Low-grade serous adenocarcinoma of the ovary with metastases in cervical and axillary lymph nodes

Irena Conić[1,2], Slavica Stojnev[3,4], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2], Dane Krtinić[5,2], Milica Radić[1,2], Marijana Milović Kovačević[6,7]

[1] Department for Oncology, Faculty of Medicine, University of Nis; [2] Clinic for Oncology, University Clinical Center Nis; [3] Department for Pathology Faculty of Medicine, University of Nis; [4] Center for Pathology, University Clinical Center Nis; [5] Department for Pharmacology with Toxicology, Faculty of Medicine, University of Nis; [6] Department for Oncology, Faculty of Medicine, University of Belgrade; [7] Institute for Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Low-grade ovarian serous adenocarcinoma rarely metastasizes in the lymph nodes of the neck and axilla.

Case report: We present a case of a 77-year-old female patient with metastatic serous adenocarcinoma of the ovary in the left supraclavicular region of the neck and axilla.

The patient underwent classic hysterectomy with bilateral adnexectomy in 2018. Treatment continued with paclitaxel/carboplatin chemotherapy for up to 6 cycles. The appearance of metastatic enlarged cervical lymph node was verified clinically, pathohistologically, and on the MSCT in 2022. Due to suspicious lesion in the upper left lobe of the lung, VATS resection of the upper left lung lobe were performed. The lesion has been completely removed. Pathological report confirmed lung hamartoma. Retreatment with 9 cycles of paclitaxel/carboplatin chemotherapy was applied. Remission in the neck was verified in August 2022. In July 2024, lymphadenomegaly appeared in the left axilla. After pathohistological confirmation of metastatic spread from the ovary, treatment was started with mono paclitaxel due to an allergy to carboplatin. Treatment is ongoing. PET/CT showed radiopharmaceutical accumulation in the left axillary region and left supraclavicular region.

Conclusion: Metastases in the cervical and axillary lymph nodes are rare in patients with low-grade serous adenocarcinoma of the ovary. Pathohistological confirmation and PET/CT, which can show increased binding of radioactivity, are mandatory. Such ovarian tumors with distant metastases should not be ignored in the differential diagnosis of lymphadenopathy.

Keywords: ovarian cancer, metastases in the neck and axilla, chemotherapy.

GRANULAR CELL TUMOR DOJKE: PRIKAZ SLUČAJA

Nikola Živković[1,2], Maja Jovičić Milentijević[1,2], Ana Cvetanović[3,4], Miloš Kostić[5], Tijana Denčić[1,2]

[1] Katedra za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu; [2] Centar za patologiju i patološku anatomiju, Univerzitetski Klinički centar Niš; [3] Katedra za onkologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu; [4] Klinika za onkoligiju, Univerzitetski Klinički centar Niš; [5] Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Uvod: Granular cell tumori predstavljaju grupu tumora porekla *Schwann* ćelija. Mogu se razviti na mnogim lokalizacijama, ali se tipično sreću u oblasti glave i vrata.

Prikaz slučaja: Predstavljamo žesku osobu starosti 60 godina sa invazivnim karcinomom grlića materice. U sklopu redovnih kontrola, a nakon završene radiijacione terapije i postignutim kompletnim odgovorom, uočena je tumorska masa u gornjem spoljašnjem kvadrantu desne dojke. Promena je ultrazvučno nejasno ograničena, veličine 18x16x10mm, hipoehogena sa posteriornim akustičnim slabljenjem i okarakterisana kao visoko suspektna. Nakon urađene *core* biopsije, mikromorfološkom analizom uzoraka uočene su grupe krupnih ćelija, obilne, svetle i granulirane citoplazme sa okruglim, uniformnim jedrima, u uronjenih u kolagenoj stromi. Imunohistohemijskom analizom uočena je pozitivna ekspresija na S100, CD56, CD68, Calretinin i Inhibin, dok su ćelije negativne na CK7, ER, PR i HER2. Proliferativni indeks Ki67 iznosio je oko 3%. Na osnovu mikromorfologije i rezultata imunohistohemijskih analiza postavljena je dijagnoza granular cell tumora dojek. Nakon toga urađena je kompletna hirurška ekscizija promene i potvrđena je dijagnoza.

Zaključak: Granular cell tumori predstavljaju izuzetno retke neoplazme u dojci, svega 5–8% u odnosu na druge lokalizacije. Mamografski i klinički mogu da imitiraju karcinom dojke. Najčešće je reč o neoplazmama benignih karakteristka. Prisustvo nekroze, vezikularna jedra, nuklearni pleomorfizam i povećani nukleo-citoplazmatski odnos ukazuju na malignu varijantu neoplazme.

Ključne reči: granular cell tumor, dojka, karcinom dojke, imunohistohemija

Granular cell tumor of the breast: a case report

Nikola Živković[1,2], Maja Jovičić Milentijević[1,2], Ana Cvetanović[3,4], Miloš Kostić[5], Tijana Denčić[1,2]

[1] Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Niš; [2] Center for Pathology and Pathological Anatomy, University Clinical Center Niš; [3] Department of Oncology, Faculty of Medicine, University of Niš; [4] Oncology Clinic, University Clinical Center Niš; [5] Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Niš

Introduction: Granular cell tumors represent a group of tumors originating from Schwann cells. They can develop in many locations, but are typically found in the head and neck region.

Case Presentation: We present a 60-year-old female patient with invasive cervical cancer. During routine follow-ups, after completing radiation therapy and achieving a complete response, a tumor mass was detected in the upper outer quadrant of the right breast. The lesion was ultrasonographically poorly defined, measuring 18x16x10 mm, hypoechoic

with posterior acoustic shadowing, and characterized as highly suspicious. Following a core biopsy, micromorphological analysis of the samples revealed groups of large cells with abundant, pale, and granular cytoplasm and round, uniform nuclei embedded in a collagenous stroma. Immunohistochemical analysis showed positive expression for S100, CD56, CD68, Calretinin, and Inhibin, while the cells were negative for CK7, ER, PR, and HER2. The proliferative index Ki67 was around 3%. Based on micromorphology and immunohistochemical analysis results, a diagnosis of granular cell tumor of the breast was established. A complete surgical excision of the lesion was performed, confirming the diagnosis.

Conclusion: Granular cell tumors are extremely rare neoplasms in the breast, accounting for only 5-8% compared to other locations. Mammographically and clinically, they can mimic breast cancer. Most often, they are benign neoplasms. The presence of necrosis, vesicular nuclei, nuclear pleomorphism, and an increased nucleocytoplasmic ratio indicate a malignant variant of the neoplasm.

Keywords: granular cell tumor, breast, breast cancer, immunohistochemistry

MALIGNI MEZENHIMALNI TUMOR PERIFERNOG OMOTAČA NERVA DVE DECENIJE NAKON MELANOMA – PRIKAZ SLUČAJA

Anđelija Cvetković[1], Sanja Mitrović[1], Dejan Stojiljković[1,2], Zoran Kozomara[1,2], Dobrica Stević[1], Milan Žegarac[1,2]

[1] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; [2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Maligni tumor perifernog nervnog omotača (MPNST) je mekotkivni malignitet koji potiče od perineuralnih fibroblasta ili Švanovih ćelije i sa melanomom deli neuroektodermalno poreklo. Melanom se neretko klinički prezentuje uz limfadenopatiju ili mekotkivnu tumefakciju koja histološki podseća na MPNST, što otežava postavljanje dijagnoze.

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 44 godine javio se hirurgu nakon što je primetio oteklinu ispod desnog pazuha. Anamnestički, učinjena je ekscizija melanoma 2003. godine. Histopatološki (HP) nalaz govorio je u prilog nodularnom melanomu desne nadlaktice; Breslow 1,33, Clark III. Shodno podacima, pacijent je prikazan Konzilijumu za melanom sa predlogom za disekciju desne pazušne jame. U definitivnom HP nalazu postavljena je dijagnoza MPNST. Učinjena je revizija oba HP nalaza. Prvi nalaz govori u

prilog melanomu superficijalnog širenja, Breslow 2,2 mm, Clark IV, dok je revidirani HP izveštaj disektata ostao nepromenjen. Na redovnoj kotroli, maja 2023. na CT-u grudnog koša verifikovana je nodularna promena u gornjem lobusu desnog pluća dimenzija 8 mm, koja je 3 meseca kasnije potvrđena na PET CT-u, sa novom lezijom sličnih morfoloških karakteristika i dimenzija. Pacijent prikazan Konzilijumu za pluća, sa odlukom za VATS ekstirpaciju promena. HP nalazom potvrđene metastaze MPNST, ivice resekcije očuvane. U odsustvu drugih depozita, lečenje nastavljeno prema ADM IFO protokolu u VI ciklusa. Pacijent trenutno bez relapse bolesti.

Zaključak: Dijagnostikovati MPNST je izazovno zbog preklapanja histoloških parametara melanoma i MPNST. Uočavanje razlika među ovim malignitetima na molekularnom nivou je esencijalno radi postavljanja dijagnoze, uzevši u obzir da su lečenje i prognoza ove dve bolesti različite, naročito u metastatskoj fazi.

Ključne reči: melanom, MPNST, metastaze, hirurgija

Malignant Mesenchymal Tumor of the Peripheral Nerve Sheath Two Decades After Melanoma – Case Report

Anđelija Cvetković[1], Sanja Mitrović[1], Dejan Stojiljković[1,2], Zoran Kozomara[1,2], Dobrica Stević[1], Milan Žegarac[1,2]

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

Introduction: Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is a soft tissue malignancy originating from perineural fibroblasts or Schwann cells, sharing a neuroectodermal origin with melanoma. Melanoma often presents clinically with lymphadenopathy or soft tissue masses, which can histologically resemble MPNST, complicating the diagnosis.

Case Report: A 44-year-old male was presented to a surgeon after noticing swelling under his right armpit. His medical history included the excision of melanoma in 2003. The histopathological (HP) report indicated nodular melanoma of the right upper arm with a Breslow thickness of 1.33 mm and Clark level III. Based on these findings, the patient was referred to the Melanoma multidisciplinary team, which recommended right axillary dissection. The final HP report confirmed the diagnosis of MPNST. A review of both HP reports was conducted, with the initial report suggesting superficial spreading melanoma, Breslow thickness of 2.2 mm, Clark level IV. The revised HP report of the dissected tissue remained unchanged. On regular follow-up, in May 2023, a chest CT revealed a nodular lesion in the

upper lobe of the right lung, measuring 8 mm, which was confirmed three months later on PET-CT, along with a new lesion of similar morphology and size. The patient was referred to the Pulmology multidisciplinary team, which decided on VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) for the removal of the lesions. The HP report confirmed metastases of MPNST, with clear resection margins. In the absence of other distant metastases, treatment was continued according to the ADM IFO protocol for six cycles. The patient is currently disease-free, with no relapse.

Conclusion: Diagnosing MPNST is challenging due to the overlap in histological features between melanoma and MPNST. Distinguishing between these malignancies at the molecular level is essential for accurate diagnosis, as the treatment and prognosis of these two diseases differ significantly, especially in the metastatic stage.

Keywords: melanoma, MPNST, metastases, surgery

DUGOTRAJAN TERAPIJSKI ODGOVOR NAKON PRIMENE AVELUMABA KOD PACIJENTA SA UROTELIJALNIM KARCINOMOM: PRIKAZ SLUČAJA

Milan Čevrljaković[1], Vesna Stojanović[1], Aleksandra Dimitrijević[1], Kristina Janković[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija

Uvod: Lokalno uznapredovali i metastatski urotelijalni karcinom je bolest sa i dalje lošom prognozom i petogodišnjim preživljavanjem manjim od 10%. Primena anti PDL1 antitela, avelumaba, kao terapije održavanja za pacijente koji nisu progredirali na prethodnu platina-baziranu terapiju značajno jepro dužilasto puukup nog preživljavanja kod ovih pacijenata.

Prikaz slučaja: Prikazujemo pacijenta 47 godina starosti kod kog se početkom 2022. godine javljaju tegobe u vidu bolova u leđima i hematurije. U avgustu 2022. godine sprovedena je levostrana radikalna nefrektomija i patohistološki verifikovan urotelijalni karcinom sa skvamoznom diferencijacijom bubrežnog pijelona. Na postoperativnom MSCT-u grudnog koša i abdomena uočene su brojne promene u plućima po tipu sekundarnih depozita od subsantimetarskih do najveće promene dimenzija 30 mm. Po odluci Konzilijuma primio je četri ciklusa hemioterapije po režimu Gemcitabin+Cisplatin uz pogoršanje bubrežne funkcije, a uz veoma dobar parcijalni terapijski odgovor potvrđen na MSCT-u sa najvećom promenom u plućima od

13.5 mm. Konzilijum donosi odluku da se lečenje nastavi primenom terapije održavanja avelumabom 800mg na dve nedelje. Nakon četvrtog ciklusa terapije avelumabom verifikuje se dalja parcijalna regresija promena u plućima. Pacijent je do sada primio ukupno 38 ciklusa imunoterapije bez značajnih neželjenih efekata uz subjektivno dobru podnošljivost i uz održavanje stabilne bolesti. Poslednji MSCT iz avgusta 2024. godine ne opisuje značajnije izmene uz perzistiranje target lezije dimenzija 10 mm.

Zaključak: Avelumab se pokazao efikasnim u lečenju metastatskog urotelijalnog karcinoma kod našeg pacijenta uz održavanje dugotrajnog terapijskog odgovora i dobar sigurnosni profil.

Ključne reči: urotelijalni karcinom, avelumab, imunoterapija

Long-term response after using of avelumab in a patient with urothelial carcinoma: a case report

Milan Čevrljaković[1], Vesna Stojanović[1], Aleksandra Dimitrijević[1], Kristina Janković[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija

Introduction: Locally advanced and metastatic urothelial carcinoma is a disease with a still poor prognosis and a five-year survival rate less than 10%. The use of the anti-PDL1 antibody, avelumab, as maintenance therapy for patients who did not progress on previous platinum-based therapy significantly prolonged the overall survival rate in these patients.

Case report: We present a 47-year-old patient who complained on back pain and hematuria. In August 2022, a left-sided radical nephrectomy was performed and verified urothelial carcinoma with squamous differentiation of the renal pyelon. On the postoperative MSCT scan of the chest and abdomen, numerous metastatic lesions in the lungs were observed with the largest lesion of 30 mm. Tumor board suggests chemotherapy, so four cycles of Gemcitabine+Cisplatin regimen were applied. Our patient developed decrease of renal function but with a very good partial response confirmed on MSCT scan with the largest lesion in the lungs of 13.5 mm. The treatment was continued with maintenance therapy with avelumab 800mg every two weeks. After the fourth cycle of avelumab therapy, a further partial regression was verified. So far, a total of 38 cycles of immunotherapy was applied without significant side effects, with good tolerability and maintaining a stable disease. The last MSCT scan from August 2024 does not describe any new lesion with the persistence of a target lesion measuring 10 mm.

Conclusion: Avelumab was effective drug in the treatment of metastatic urothelial carcinoma in our patient while maintaining a long-term therapeutic response and a good safety profile.

Keywords: urothelial carcinoma, avelumab, immunotherapy

Literatura

1. Jackson-Spence F, Szabados B, Toms C, Yang YH, Sng C, Powles T. Avelumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2022; 22(2): 135–140.
2. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2020; 383(13): 1218–1230.

Bazocelularni karcinom glave sa neadekvatnim marginama

Anđela Dimkić Milenković[1], **Milan Jovanović**[1,2]

[1] Klinika za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije,Beograd, Srbija; [2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Karcinom bazalnih ćelija (BCC) je najčešći rak kože kod belaca. Iako se karakteriše sporim rastom, može izazvati veliko oštećenje tkiva ako se ne leči. Tretman izbora je potpuna hirurška ekscizija sa jasnim marginama. U skladu sa podacima iz literature, stope BCC-a sa neadekvatnim marginama koje su neuobičajene, manje od 20%.

Cilj: Cilj nam je bio da procenimo faktore povezane sa neodgovarajućim marginama, kao i stopu BCC-a istih.

Metode: U ovoj monocentričnoj retrospektivnoj kohortnoj studiji, procenjeno je ukupno 500 pacijenata. Histopatološki izveštaji i elektronski izveštaji pacijenata su korišćeni da bi se ekstrahovali sledeći podaci: starost pacijenta, pol, anatomska lokacija BCC, veličina tumora, histopatološke mikroskopske margine i histopatološki podtip tumora. Svi dobijeni podaci su analizirani. Grupa slučajeva uključivala je uzastopne BCC, hirurški ekscidirane sa preoperativnom kliničkom evaluacijom, u periodu od maja 2017. do maja 2019. godine.

Rezultati: U ovoj studiji, 500 BCC je ekscidirano i histološki pregled je potvrdio dijagnozu. Od njih, BCC sa nepravilnim marginama pojavio se u

50 slučajeva. Prema našim nalazima, najviša incidenca BCC-a je bila na mestima na licu sa najvećim stopama na nosu (41%), obrazu (18,5%) i temporalnoj oblasti (40,5%). %). Ovi podaci su statistički značajni. Štaviše, što se tiče histopatološkog podtipa, najzastupljeniji je bio infiltrativni (30%) i nodulo-infiltrativni (23,6%); Srednja veličina tumora

Iznosila je 1,5 cm. Prosečna starost pacijenata sa neadekvatnim marginama bila je 65 godina. Nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca (55%) i žena (45%).

Zaključak: Ovi rezultati pokazuju da je stopa tumora sa neadekvatnim marginama unutar predvidljivog opsega objavljenih podataka i značajno povezana sa lokalizacijom na licu, posebno na nosu i sa infiltrativnim i nodulo-infiltrativnim histološkim podtipovima. Međutim, prisustvo nepravilnih margina ne znači nužno da dolazi do recidiva tumora.

Ključne reči: karcinom bazalnih ćelija, neoplazme glave, ekscizione margine

Basal Cell Carcinoma of the head with unproper margins

Andjela Dimkić Milenković[1], **Milan Jovanović**[1,2]

[1] Clinic for burns, plastic and reconstructive surgery, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; [2] Faculty of Medicine University of Belgrade

Introduction: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer in Caucasians. Although characterized by slow-growth can cause extensive tissue damage if untreated. The treatment of choice is complete surgical excision with clear margins. In line with the literature data rates of BCC with unproper margins that are uncommon, less than 20 %.

Aim: We aimed to evaluate factors associated with unproper margins, as well as rate of BCC with unproper margins.

Methods: In this monocentric retrospective cohort study, total of 500 patients were evaluated. Histopathological reports and electronic patients` reports were used to induce the following data: patient`s age, sex, anatomical location of the BCC, tumor size, histopathological microscopic margins and histopathological subtype of tumor. All the obtained data were analyzed. The group of cases included consecutive BCC`s, surgically excised with preoperative clinically evaluated, between May 2017. to May 2019.

Results: In the present study, 500 BCC`s were excised and histological examination confirmed the diagnosis. Of them, BCC with unproper margins

occured in 50. According to our findings, facial sites had the highest BCC incidence with highest rates seen on the nose (41%), cheek (18,5%), and temporal area (40,5%). This data are statistically significant. Furhermore, regarding histopathological subtype the most prevalent was infiltrative (30%) and nodulo-infiltrative (23,6%); The mean size of tumor was 1,5cm. Mean age in patients with compromised margin was 65 years. There was no statistically significant difference between men (55%) and women (45%).

Conclusion: These results demonstrate that the unproper-margin rate is within the predictable range of published data and significantly associated with the location on the face, particularly on the nose and with infiltrative and nodulo-infiltrative histologic subtypes. However, the presence of unproper margins does not necessarily imply recurrence.

Keywords: basal cell carcinoma, head neoplasms, margins of excision

PREDICTIVE VALUE OF INFLAMMATORY RATIOS ON THE OUTCOME OF ADVANCED MELANOMA PATIENTS TREATED WITH ANTI-PD1 MONOTHERAPY: A MULTICENTRIC ANALYSIS

Branko Dujović, Aleksandar Popović, Lidija Kandolf, Igor Salatić, Ivana Jocić, Bojana Cikota Aleksić

Klinika za kožne i polne bolesti VMA

Background: Despite immune-checkpoint inhibitors (ICIs) transforming outcomes of melanoma patients, a vast number remain unresponsive to treatment. Baseline-derived host-related inflammatory ratios such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-lymphocyte ratio (MLR) are easily accessible biomarkers that can depict the balance between myeloid-derived pro-tumour inflammation and lymphocyte-derived antitumour response. Our analysis aims to assess the predictive value of baseline inflammatory ratios on the outcome of melanoma patients treated with mono-ICIs.

Method and materials: We conducted a multicentric retrospective analysis that included 112 advanced melanoma patients treated with ICIs (Pembrolizumab or Nivolumab) at three Centers in Serbia. Data were extracted from the European Melanoma Registry (EuMelaReg). ROC curves with Youdens J-statistic were used to determine optimal cut-off-values (NLR: 3.35, PLR: 165.5, MLR: 165.5). The p-values regarding Progression-free survival (PFS and overall survival (OS) were calculated using log-rank ($p<0.05$; CI 95%).

Results: Each of the inflammatory ratios separately showed poorer prognosis in high-value subgroup in terms of shorter PFS (NLR: 3.55 vs 14.01- p<0.0001; PLR: 3.85 vs 11.48- p=0.0011; MLR: 5.16 vs 11.48- p=0.0171) and OS (NLR: 5.69 vs 23.59- p<0.0001; PLR: 6.12 vs 23.59- p<0.0001; MLR: 8.42 vs 21.78- p=0.0007). In group analysis, patients with all three ratios elevated compared with patients with at least one low ratio, shorter PFS (2.86 vs 10.56; p<0.0001) and OS (6.78 vs 21.45; p<0.0001) were also observed in the all-high subgroup. Patients with high-value ratios were younger (p=0.0162). No difference was observed in terms of gender (p=0.99), BRAF mutation status (p=0.53), the occurrence of immune-related adverse events (p=0.34) or LDH levels (p=0.16).

Conclusions: Inflammatory ratios are promising and accessible biomarkers that solely, or combined could be incorporated into everyday clinical practice delineating patients who will benefit the most from mono-ICI and those who would need additional agents or a different therapeutic approach.

Keywords: melanoma; inflammatory biomarkers; immune-checkpoint inhibitors; PFS; OS

KORELACIJA INICIJALNE KONCETRACIJE SLOBODNO CIRKULIŠUĆE DNK SA KLINIČKO-PATOLOŠKIM KARAKTERISTIKAMA KOD PACIJENATA SA UZNAPREDOVALIM MELANOMOM

Branko Dujović, Lidija Kandolf, Igor Salatić, Bojana Cikota Aleksić

Klinika za kožne i polne bolesti VMA

Uvod: Melanom je vodeći uzrok smrti od malignih tumora kože širom sveta. Iako postoji značajan napredak u lečenju uznapredovalog melanoma, potreban je i razvoj novih biomarkera koji bi pomogli u personalizaciji onkološke terapije. Mnoge studije su pokazale da je ukupna koncetracija slobodno cirkulišuće DNK (cfDNA) povećana kod različitih oblika karcinoma.

Cilj: Utvrđivanje eventualne povezanosti inicijalne koncentracije cfDNA sa kliničko-patološkim karakteristikama uznapredovalog melanoma.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 60 bolesnika (20 žena i 40 muškaraca) sa uznapredovalim melanomom (20 u III i 40 u IV ili inoperabilnom III kliničkom stadijumu) kod kojih je inicijalno izolovana cfDNK iz plazme korišćenjem komercijalnog kita. Koncentracija cfDNA je određivana pomoću QubitTM 1X dsDNA HS Assay Kit. Za statističku analizu je korišćen Mann-Whitney U test.

Rezultati: Poredili smo inicijalne koncetracije cfDNA u odnosu na klinički stadijum melanoma (III u odnosu na IV i inoperabilni III), status BRAF mutacije, debljine primarnog tumora po Breslow-u (veća ili manja od 4 mm), prisustva ili odsustva ulceracije, inicijalne vrednosti proteina S-100 i LDH (povišene u odnosu na normalne), broja metastatskih mesta na početku terapije (1 do 3 ili više od 3), prisustva i odsustva CNS i jetrinih metastaza. Dobijeni rezultati govore u prilog trendu većih prosečnih vrednosti i medijani cfDNA kod nepovoljnijih inicijalnih kliničko-patoloških parametara.

Zaključak: Inicijalne koncetracije cfDNA su bile veće u grupama sa nepovoljnim kliničko patološkim karakteristikama. U nastavku istraživanja planirano je uključivanje većeg broj ispitanika kao i praćenje eventualnog uticaja inicijalnih koncetracija cfDNA na odgovor na terapiju. Takođe, planirana je i analiza cirkulišuće tumorske DNK preko specifičnih genetičkih markera koji su prisutni u tumoru. Istraživanje je rađeno u okviru odobrenog PRIZMA projekta ("Detection and quantification of residual disease in patients with high-risk and advanced melanoma as a marker of therapy response and prognosis") Fonda za nauku Republike Srbije, Evropske unije i Svetske banke.

Ključne reči: melanom; cirkulišuća slobodna DNK; cfDNA; biomarkeri; cirkulišuča tumorska DNK

Trombocitopenija indukovana nivolumabom kod pacijenta sa metastatskim melanomom – prikaz slučaja

Dimitrije Đurđević, Sofija Pantelić, Marija Milosavljević, Mila Purić, Tamara Ursulović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Autoimune hematološke toksičnosti se svrstavaju u ređe toksičnosti indikovane primenom *inhibitora kontrolnih tačaka* (ICI).[1] Autoimuna trombociopenija je kasni i potencijalno životno ugrožavajući neželjeni efekat imunološke terapije, što ukazuje na neophodnost rane detekcije, dijagnostike i adekvatnog zbrinjavanja.[2,3]

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 76 godina, muškog pola, kod koga je dijagnoza *BRAF* negativnog kutanog metastatskog melanoma postavljena biopsijom u julu 2022. Nakon inicijalne radiografske evaluacije konstatovana je diseminacija bolesti u limfne noduse leve aksile kao i u koštani sistem (TH4 i L2). Konzilijarno je odlučeno da se lečenje započne primenom Nivilumaba u dozi od 480mg u četvoronedeljnom intervalu. Nakon 4

ciklusa terapije konsatovan je parcijalna remisija bolesti (PR). Nakon 20 ciklusa imunološke terapije detekuje se asimptomatski pad vrednosti trombocita (95×10^9/L), bez promena u beloj i crvenoj lozi. Nastavljena je primena nivolumaba i nakon 4 nedelje detektuje se dalji pad vrednosti trombocita do gradusa 2 ($50.0x\ 10^9$/l) uz znake minor krvarenja u vidu kutanih petehija. Obustavljena je primena nivolumaba. U sklopu evaluacije načinjena je biopsija kosne srži (bez znakova infiltracije i bez displastičnih promena), ANCA, antitrombocitna antitela I coombsov test su bili negativni, kao i antitela na parvovirus B19, HBV I HCV uz elevaciju vrednosti interleukina 6 (183). Započeta je primena metilprednizolona u dozi od 1mg/kg uz postepenu deeskalaciju doze kortikosteroida. Nakon 25 dana dolazi do oporavka vrednosti trombocita (200×10^9/L), te je nastavljena dalja primena nivolumaba. Nakon 25 ciklusa terapije održavaju se uredne vrednosti trombocita bez hemoragijskog sindroma.

Zaključak: navedeni sluačaj pokazuje uspešan i dobro tolerisan tretman autoimmune trombocitopenije indukovanom nivolumabom.

Ključne reči: trombocitopenija, metilprednizolon, imunološka toksičnost

Nivolumab induced thrombocytopenia in patient with metastatic melanoma – a case report

Dimitrije Đurđević, Sofija Pantelić, Marija Milosavljević, Mila Purić, Tamara Ursulović

Instutute for Oncology and Radology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: Autoimmune hematologic toxicities induced by immune checkpoint inhibitors (ICI), including thrombocytopenia, are examples of rare forms of Immune-Related adverse events (irAEs).[1] Autoimmune thrombocytopenia could have potentially fatal outcomes given that early recognition and adequate diagnosis are required.[2,3]

Case report: We present the 76-year-old male patient with BRAF-negative cutaneous metastatic melanoma. Diagnosis was established by skin biopsy on July of 2022. A CT chest scan showed large left axillary lymph node metastasis and sclerotic bone metastasis (TH4 and L4). A decision was to start treatment with Nivolumab (dose of 480mg, every 4 weeks) as a first-line therapy. Baseline blood test was normal. After 4 infusions of nivolumab, the patient got a partial response by a CT scan and no severe toxicities. After 20 cycles of nivolumab, the patient developed thrombocytopenia (95×109 /L) with normal white and red cell counts. After 4 weeks the platelet decreased to the level of 50.0 x 109 /L with minor

petechial bleeding signs. Bone marrow biopsy showed no dysplastic changes and also infiltration, antinuclear and antiplatelet antibodies were undetectable, with elevated interleukin 6 (183) detected. We considered a diagnosis of immune thrombocytopenia induced by ICI, after withholding treatment with ICI started treatment with methylprednisolone 1mg/kg. After 25 days the platelet count recovered (200x109/l), and treatment with nivolumb was restarted in the same dosing regimen. After 24 cycles of nivolumab the patient feels well without signs of decreased platelet count.

Conclusion: This case report illustrates a successful and well-tolerated management of ICI-induced thrombocytopenia.

Keywords: thrombocytopenia, methylprednisolone, irAE

Reference:

1. Kroll, M.H., Rojas-Hernandez, C. and Yee, C. (2022) 'Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors', *Blood*, 139(25), pp. 3594–3604. doi:10.1182/blood.2020009016.
2. Liu, X. *et al.* (2020) 'Immune thrombocytopenia induced by immune checkpoint inhibitors in solid cancer: Case report and literature review', *Frontiers in Oncology*, 10. doi:10.3389/fonc.2020.530478.
3. Haanen, J.B.A.G. *et al.* (2017) 'Management of toxicities from immunotherapy: Esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 28, pp. iv119–iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225.

Detekcija *BRAF* V600E mutacije iz cirkulišuće tumorske DNK izolovane iz pleuralnog punktata kod pacijenta sa metastatskim melanomom – prikaz slučaja

Dimitrije Đurđević, Valentina Karadžić, Dejan Stoiljković, Marija Milosavljević, Radmila Janković, Tamara Ursulović

Institut za onkologiju i radiogiju Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Cirkulišuća tumorska DNK iz periferne krvi i pleuralne efuzije potiče iz nekrotišućih malignih ćelija, sadrži iste genske alteracije kao i tumorsko tkivo i predstavlja podoban materijal za analizu karakteristika tumora. [1,2] Tečna biopsija predstavlja minimalno invazivnu proceduru koja omogućava identifikaciju različitih tumorskih biomarkera, naročito u uslovima otežane dostupnosti tkiva. [1,3]

Prikaz slučaja: Kod pacijenta starosti 76 godina, kome je dijagnoza metastaskog melanoma nepoznatog primarnog ishodišta postavljena nakon bronhoskopije sa biopsijom metastatske promene u plućima novembra 2023, mala količina uzorka onemogućavala je *BRAF* testiranje iz tkiva. Pacijentovi komorbidieti otežavali su ponavljanje biopsije. Nakon sprovedene palijativne zračne terapije endokranijuma do marta 2023. na IORS, dalje lečenje je nastavljeno primenom imunoterapije pembrolizumabom. Prilikom prijema detektuje se masivni levostrani pleuralni izliv us dispnoju gradus 2, načinjena je plauralna punkcija drenirano je 800 ml seroznog sadržaja, a uzorak je upućen na *BRAF* testiranje. Metodom real-time PCR-a, upotrebom Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test detektovana *BRAF* V600E mutacija (korišćen je set koji nije validiran na uzorcima tečne biopsije). Kod pacijenta je i dalje u toku primena pembrolizumaba (efekat lečenja SD do sada aplikovao 8 ciklusa), a s obzirom na detektovanu mutaciju, u slučaju progresije pacijent je potenijalni kandidat za primenu *BRAF* inhibitora.

Zaključak: Iako korišćeni test za detekciju *BRAF* m utacije nije validiran na uzorcima tečne biopsije, već je iskorišćen u istraživačke svrhe, navedeni slučaj pokazuje potrebu za validacijom ove metode kao i neophodnost implementacije tečne biopsije u klinčku praksu.

Ključne reči: BRAF V600E; Cirkulišuća DNK; real-time PCR

Detection of a *BRAF* V600E mutation from circulating tumor DNA isolated from the pleural punctate in the patient with metastatic melanoma – a case report

Dimitrije Đurđević, Valentina Karadžić, Dejan Stoiljković, Marija Milosavljević, Radmila Janković, Tamara Ursulović

Instutute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: Circulating tumor DNA from peripheral blood and pleural effusion is DNA from necrotic malignant cells, has the same genetic alterations and is suitable material for analyzing tumor characteristics. [1,2] Liquid biopsy is a minimally invasive procedure for profiling the tumor biomarkers, especially in conditions of difficult tissue accessibility.[3]

Case report: In a 76-year-old male patient, diagnosed with metastatic melanoma of unknown primary origin following bronchoscopy with biopsy of metastatic changes in the lungs in November 2023, a small sample size prevented *BRAF* testing from being performed on the tissue. After the radiological evaluation, multiple metastasis in the endocranium with dissemination in lungs and left pleural effusion were assessed. After palliative radiation therapy of the endocranium until March 2023 at the

IORS, the decision was to continue further treatment with the use of pembrolizumab. On admission, clinical signs of dyspnea complicated by a massive left-sided pleural effusion were detected. After thoracentesis, the sample was sent for *BRAF* testing. The *BRAF* V600E mutation was detected by using the method of quantitative real-time PCR with Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test. The patient is still on treatment with pembrolizumab (treatment effect for SD after 8 cycles of therapy), and also a potential candidate for *BRAF* inhibitor administration in case of disease progression.

Conclusion: Although the test used for the detection of *BRAF* mutation was not validated on liquid biopsy samples, this case shows the need for validation of this method as well as the necessity of implementing liquid biopsy in clinical practice.

Keywords: BRAF V600E, Circulating tumor DNK, real-time PCR

Reference:

1. Ashida, A. *et al.* (2016) 'Quantitative analysis of the BRAF V600E mutation in circulating tumor-derived DNA in melanoma patients using competitive allele-specific taqman PCR', *International Journal of Clinical Oncology*, 21(5), pp. 981–988. doi:10.1007/s10147-016-0976-y.
2. Chang-Hao Tsao, S. *et al.* (2015) 'Monitoring response to therapy in melanoma by quantifying circulating tumour DNA with droplet digital PCR for BRAF and NRAS mutations', *Scientific Reports*, 5(1). doi:10.1038/srep11198.
3. Sobczuk, P. *et al.* (2022) 'The use of ctdna for BRAF mutation testing in routine clinical practice in patients with advanced melanoma', *Cancers*, 14(3), p. 777. doi:10.3390/cancers14030777.

PRIMENA HEMIOTERAPIJSKOG PROTOKOLA NA BAZI TEMOZOLOMIDA I IRINOTEKANA (TEMIRI) U LEČENJU RELPAS REFRAKTANOG (R/R) EWING SARKOMA KOD ODRASLIH – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Dimitrije Đurđević, Slobodan Kutić, Sofija Pantelić, Dušan Ristić, Branka Živković

Institut za Onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Hemioterapijski protkol TemIri predstavlja standard lečenja R/R Ewing sarkoma. Iskustva o primeni ovog hemioterapijskog protokola su i

dalje veoma ograničena, s obzirom na još uvek nedovoljna iskustva u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Cilj: Ispitati efikasnost HT protkola TemIri u lečenju R/R Ewing sarkoma.

Materijal i metode: U retrospektivnu studiju je uključeno 12 pacijenata lečenih od Ewing sarokma u periodu od 2019-2024. godine na Institutu za Onkologiju i radiologiju Srbije. Odgovor na terapiju procenjivan je na osnovu RECIST 1.1 kriterijuma i izražavan je kroz objective responce rate (ORR) i clinical benefit ratio (CBR). Korišćeni su podaci iz dostupne medicinske dokumentacije.

Rezultati: Medijana starosti pacijenata iznosila je 29.5 godina (opseg 18-38), sa predominacijom muškog pola 8/12 pacijenata. Kod 41.6% pacijenata protokol je primenjen u drugoj liniji lečenja, a kod kod ostalih u trećoj i narednim linijama lečenja. Ekstraosealna bolest je prisutna kod 2 pacijenata. Najbolji postignuti terapijski odgovor bila je parcijlana remisija (PR) kod 41.6% (5/12) pacijenata, dok je rana progresija bolesti (PD) zabeležena kod 33.3% (4/12) pacijenata. Kod preostalih 25% (3/12) postignuta je stabilizacija bolesti (SD), čime je ORR je iznosio 41.7%, a CBR 66.7%. Broj ciklusa terapije i linija lečenja nisu bili u statističkoj korlaciji sa odgovorom na terapiju. Vrednost serumske Laktat dehidrogenaze (LDH) pre otpočinjanja hemioterapije je pokazala negativnu statističku korleaciju sa CBR (p=0.004, r= -0.768), a najviša zabeležena vrednost LDH tokom primene hemioterapije negativno korelira sa CBR (p= 0.018; r= -0.667) i ORR (p=0.004; r=-0.589).

Zaključak: Iskustva našeg centra pokazuju da primena prokola TEMIRI značajno doprinosi ukupnom odgovoru u lečenju relapsnog i rekureantnog EWING sarkoma nezavisno od linije lečenja. Vrednost LDH pre početka lečenja, kao i pik vrednosti LDH tokom terapije su se pokazali kao negativni prediktivni faktori.

Ključne reči: TemIri, Ewing sarcoma, LDH

Application of a chemotherapy protocol based on temozolomide and irinotecan (TemIri) in the treatment of relpas refractory (R/R) Ewing sarcoma in adults— a single center experience

Dimitrije Đurđević, Slobodan Kutić, Sofija Pantelić, Dušan Ristić, Branka Živković

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: The TemIri chemotherapy protocol is the standard of care for R/R Ewing sarcoma. Experiences on the application of this

chemotherapy protocol are still limited, considering the insufficient application in clinical practice.

Objective: To investigate the effectiveness of the TemIri HT protocol in the treatment of R/R Ewing sarcoma.

Material and methods: The retrospective study included 12 patients diagnosed with Ewing sarcoma in the period from 2019 to 2024 and treated at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia (IORS). Therapy response was assessed based on the RECIST 1.1 criteria and was expressed through objective response rate (ORR) and clinical benefit ratio (CBR). Data were obtained from medical records.

Results: The median age of the patients was 29.5 years (range 18-38), with male predominance in 8/12 patients. In 41.6% of patients, the protocol was applied in the second line of treatment, and in the rest in the subsequent lines of treatment. Extraosseous disease was present in 2 patients. Partial remission (PR) appears in 41.6% (5/12) of patients, while disease progression (PD) was recorded in 33.3% (4/12), and stabilization of disease (SD) in remaining of patients, making the ORR 41.7%, and the CBR 66.7%. The line of treatment did not statistically correlated with the response to therapy. The value of serum Lactate dehydrogenase (LDH) before starting chemotherapy showed a negative correlation with CBR ($p=0.004$, $r= -0.768$), and the highest recorded value of LDH during the chemotherapy negatively correlated with CBR ($p= 0.018$; $r= -0.667$) and ORR ($p=0.004$; $r=-0.589$).

Conclusion: The use of HT procol TemIri in the treatment of R/R Ewing sarcoma significantly contributes to the overall response to therapy, which was achieved in 40% of patients. The response did not depend on which line of treatment the protocol was applied, while LDH proved to be a predictive factor.

Keywords: TemIri, Ewing sarcoma, LDH

TUMOR DOJKE SA MIOFIBROBLASTNOM DIFERENCIJACIJOM KOD MLADE PACIJENTKINJE – PRIKAZ SLUČAJA

Emilija Filipović[1], **Ana Lazarević**[2], **Lila Rajačić**[1]

[1] Institut za Onkologiju i radiologiju Srbije, Klinika za onkološku hirurgiju, Beograd, Srbija; [2] Institut za Onkologiju i radiologiju Srbije, Služba za patohistologiju i citologiju, Beograd, Srbija

Uvod: Tumori strome dojke, uključujući tumore sa miofibroblastnom diferencijacijacijom (TMFD), su retki (1). Postavljanje dijagnoze je komplek-

sno zbog morfoloških preklepanja dobroćudnih i zloćudnih promena, tako da je i tretman TMFD nedefinisan (1-4).

Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 19 godina došla je na pregled zbog izrasline koju je napipala u levoj dojci. Klinički i ultrazvučni pregledi dojki ukazivali su na jasno ograničeni tumor benignih karakteristika, promera oko 15mm, koji je najviše odgovarao fibroadenomu. Učinjena je biopsija promene širokom iglom. Histopatološki nalaz je išao u prilog mezenhimalnog tumora katergorije B4. Potom je učinjena široka tumorektomija leve dojke sa histopatološkim nalazom tumora promera 22mm koji prema histomorfologiji i imunohistohemiji najviše odgovara mezenhimalnom tumoru sa atipičnom miofibroblastnom diferencijacijom. Uočene su pleomorfne ćelije izražene atipije. Mitotske figure nisu viđene, dok je proliferativni indeks Ki67 pokazao pozitivnost u 10-15% tumorskih ćelija. Imunohistohemijskom analizom dobijena je pozitivnost na Vimentin, Caldesmon fokalno, CD34 fokalno, bcl2, CD99 fokalno, ER, PR, AR, p63 fokalno. Zaključeno je da se radi o tumoru nejasnog malignog potencijala. Multidisciplinarnim pristupom doneta je odluka da se učini resekcija ležišta tumora, radi postizanja širih ivica resekcije. Pacijentkinja je nakon druge operacije na režimu redovnih kontrola.

Zaključak: Tumori strome dojke su retki, pa ne postoji dovoljno velikih studija i podataka u literaturi sa jasnim preporukama za tretman ovih promena. Osnovni tretman mezenhimalnih miofibroblastnih tumora dojke, benignih, kao i niskog ili srednjeg malignog potencijala, je široka ekscizija (5,6).

Ključne reči: miofibrom, miofibrosarkom, dojka

BREAST TUMOR WITH MYOFIBROBLASTIC DIFFERENTIATION IN A YOUNG PATIENT – CASE REPORT

Emilija Filipović[1], **Ana Lazarević**[2], **Lila Rajačić**[1]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Surgical oncology clinic, Belgrade, Serbia; [2] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Department of pathology and cytology, Belgrade, Serbia

Introduction: Breast stromal tumors, including tumors with myofibroblastic differentiation (TMFD), are rare (1). Establishing the diagnosis is complex due to the morphological overlapping of benign and malignant changes, thus the treatment of TMFD is undefined (1-4).

Case report: A 19-year-old patient came for an examination because she noticed a palpable lump in her left breast. Clinical and ultrasound

examinations of the breasts detected well-circumscribed tumor with benign characteristics, about 15 mm in diameter, which most closely corresponded to a fibroadenoma. Core needle biopsy of the change was performed. The histopathological analysis showed tumor category B4. A wide resection of the left breast tumor was then performed with histopathological findings of a 22 mm diameter tumor. According to histomorphology and immunohistochemistry, it most closely corresponds to a mesenchymal tumor with atypical myofibroblastic differentiation. Pleomorphic cells with marked atypia were observed. Mitotic figures were not seen, while the proliferative index Ki67 showed positivity in 10-15% of tumor cells. Immunohistochemical staining showed positivity for Vimentin, Caldesmon focally, CD34 focally, bcl2, CD99 focally, ER, PR, AR, p63 focally. The conclusion was that it was a tumor of unclear malignant potential. The decision made with multidisciplinary approach was to perform a tumor bed resection in order to achieve wider resection margins. After the second operation, the patient is undergoing regular check-ups.

Conclusion: Breast stromal tumors are rare, so there are not enough large studies and data in the literature with clear recommendations for the treatment of these changes. Wide excision is a basic treatment of mesenchymal myofibroblastic tumors of the breast, benign as well as those with low or medium malignant potential (5,6).

Keywords: myofibroma, myofibrosarcoma, breast

Reference

1. Azam R, Mrkonjic M, Gupta A, Gladdy R, Covelli AM. Mesenchymal Tumors of the Breast: Fibroblastic/Myofibroblastic Lesions and Other Lesions. Curr Oncol. 2023 Apr 24; 30(5): 4437–4482.
2. Gocht A, Bösmüller HC, Bässler R, Tavassoli FA, Moinfar F, Katenkamp D, Schirrmacher K, Lüders P, Saeger W. Breast tumors with myofibroblastic differentiation: clinico-pathological observations in myofibroblastoma and myofibrosarcoma. Pathol Res Pract. 1999; 195(1): 1–10.
3. Metry M, Shaaban M, Youssef M, Carr M. Myofibroblastoma of the Breast: Literature Review and Case Report. Case Rep Oncol Med. 2016; 2016: 1714382.
4. Taccagni G, Rovere E, Masullo M, Christensen L, Eyden B. Myofibrosarcoma of the breast: review of the literature on myofibroblastic tumors and criteria for defining myofibroblastic differentiation. Am J Surg Pathol. 1997 Apr; 21(4): 489–96.
5. Mele M, Jensen V, Wronecki A, Lelkaitis G. Myofibroblastoma of the breast: Case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2011; 2(6): 93–6.

6. Deng Z, Xia C, Li Y, Luo Y, Shen S. Myofibroblastic sarcoma in breast: a case report and literature review. Front Oncol. 2024 May 13;14:1366546.

MELANOM NOVOROĐENČETA SA METASTAZOM U LIMFNOM ČVORU

Filipović Jelena[1], Jevrić Marko[1], Salatić Igor[2], Brašanac Dimitrije[3], Griewank Klaus[4], Hauschild Axel[5], Schadendorf Dirk[4], Stojanović Milosavljević Miona6, Denčić-Fekete Marija[3], Sondak Vernon[7], Žegarac Milan[1], Kandolf Lidija[2]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [2] Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Military Medical Academy, University of Defense, Belgrade, Serbia; [3] Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [4] Department of Dermatology, Comprehensive Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; [5] Department of Dermatology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany; [6] Department of Plastic Surgery, University Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [7] Department of Cutaneous Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA

Uvod: Melanom spada u najčešće tumore kože kod dece. Kongenitalni melanom, kao veoma retka podgrupa pedijatrijskog melanoma, javlja na rođenju ili ubrzo nakon rođenja. Može nastati de novo ili metastaziranjem transplacentarnim putem, majke obolele od melanoma.

Prikaz slučaja: U ovom prikazu slučaja kongenitalni melanom nastao je de novo, u prva četiri meseca života u vidu pigmentovane lezije u nivou kože, koja je ubrzo progredirala u mrki, egzulcerisani nodus, lokalizovan sa unutrašnje strane leve potkolenice, a dijagnostikovan je korišćenjem histopatološke, imunohistohemijske, FISH i genetičke analize, nakon ekscizione biopsije. Histopatološka analiza je pokazala da se radi o melanomu debljine 7.2mm po Breslow-u, Clark V, sa ulceracijom (pT4b) i 14 mitoza/mm2. Nakon postavljene dijagnoze, izvršena je ponovna ekscizija i biopsija limfnog čvora stražara u predelu leve prepone, pri čemu je otkrivena mikrometastaza u limfnom čvoru stražaru. Na učinjenoj kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša i magnetnoj rezonanci (MR) abdomena i male karlice nisu verifikovane udaljene metastaze. Nije primenjena adjuvantna terapija. Tokom 18 meseci postoperativnog praćenja nije došlo do relapsa bolesti.

Zaključak: Kongenitalni melanom predstavlja veoma retko oboljenje, te su važni stalni napori u vezi razumevanja genetskih osnova bolesti, da bi postavili adekvatnu dijagnozu i sproveli odgovarajući modalitet lečenja.

Ključne reči: kongenitalni melanom; pedijatrijski; metastaza.

Neonatal Melanoma with Lymph Node Metastasis

Filipović Jelena[1], **Jevrić Marko**[1], **Salatić Igor**[2], **Brašanac Dimitrije**[3], **Griewank Klaus**[4], **Hauschild Axel**[5], **Schadendorf Dirk**[4], **Stojanović Milosavljević Miona**6, **Denčić-Fekete Marija**[3], **Sondak Vernon**[7], **Žegarac Milan**[1], **Kandolf Lidija**[2]

[1] Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [2] Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Military Medical Academy, University of Defense, Belgrade, Serbia; [3] Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [4] Department of Dermatology, Comprehensive Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; [5] Department of Dermatology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany; [6] Department of Plastic Surgery, University Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [7] Department of Cutaneous Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA

Introduction: Melanoma is the most common skin cancer affecting the pediatric population. Congenital melanoma, as a very rare subgroup of pediatric melanoma, is defined as a melanoma recognized at or shortly after birth. It may arise de novo or from transplacental metastasis of maternal melanoma.

Case report: In this case report, de novo primary congenital melanoma presented during the first four months of life, as a flat pigmented lesion which rapidly progressed to a black, exulcerated, bleeding nodule on the medial side of the left lower leg. It was diagnosed by histopathological, immunohistochemical, FISH and genetic analysis, after excisional biopsy. Histopathological analysis revealed melanoma with a Breslow thickness of 7.2 mm, Clark level V, with ulceration (pT4b) and 14 mitoses/mm^2. Re-excision and sentinel lymph node biopsy of the left inguinal region was performed, which revealed a micrometastasis in the sentinel lymph node. Thoracic computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen and pelvis confirmed no distant metastases. No adjuvant treatment was provided. There were no signs of relapse with 18 months postoperative follow-up.

Conclusion: Congenital melanoma is a rare disease, so ongoing efforts to understand the genetic underpinnings are important to diagnose patients and inform future treatments more appropriately.

Keywords: congenital melanoma; paediatric; metastasis.

Primarna adrenokortikalna insuficijencija kao prva manifestacija metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća: Prikaz slučaja

Sara Filipović[1], **Vladimir Samardžić**[2], **Ivana Blažić**[3], **Jovana Trifunović**[1], **Miroslav Kreačić**[1]

[1] Kliničko-bolnički centar Zemun, Bolnica za onkologiju, Beograd, Srbija; [2] Kliničko-bolnički centar Zemun, Klinika za internu medicinu, Beograd, Srbija; [3] Kliničko-bolnički centar Zemun, Služba radiologije, Beograd, Srbija

Uvod: Nadbubrežne žlezde predstavljaju često metastatsko mesto različitih maligniteta. Pojava adrenokortikalne insuficijencije je retkost, s obzirom na to da 90% žlezdanog tkiva treba da bude uništeno da bi se insuficijencija ispoljila. Prikazaćemo slučaj pacijenta kod koga je inicijalna manifestacija maligne bolesti pluća bila primarna adrenokortikalna insuficijencija uzrokovana bilateralnim sekundarnim depozitima u nadbubrežnim žlezdama.

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 43 godine, pušač, primljen je u bolnicu zbog tegoba u vidu opšte slabosti, malaksalosti, preznojavanja i gubitka u telesnoj masi, višenedeljne evolucije. U laboratorijskim analizama verifikovani su hipoglikemija, hiponatremija, hipokalemija, uz sniženu vrednost jutarnjeg kortizola i povišenu vrednost ACTH. U cilju evaluacije etiologije primarne adrenokortikalne insuficijencije urađen je MSCT pregled abdomena, grudnog koša i male karlice, kojim je verifikovana primarna Tu promena u plućima desno, medijastinalna, abdominalna i ingvinalna limfadenopatija, sekundarni depoziti u jetri, kao i sekundarni depoziti u obe nadbubrežne žlezde, dok je MR pregledom endokranijuma verifikovan solitarni sek. depozit fronto-parijetalno desno. Na primenjenu rehidratacionu uz hormonsku supstitucionu terapiju postignut je dobar odgovor, uz povlačenje simptoma, korekciju laboratorijskih parametara i poboljšanje opšteg stanja pacijenta. Urađena je bronhoskopija sa TBB, te je PH verifikovan adenokarcinom pluća.

Zaključak: Tačna prevalenca i karakteristike AI uzrokovane bilateralnim metastazama u nadbubrežnim žlezdama nisu dovoljno opisane u literaturi. Bazalna vrednost kortizola, ACTH, klinički simptomi i znakovi AI, kao i odgovor na steroidnu terapiju imaju ograničenu ulogu u dijagnozi i skriningu AI kod onkoloških pacijenata. Lečenje AI omogućava smanjenje simptoma i poboljšava kvalitet života.

Ključne reči: karcinom pluća, nadbubrežne žlezde, metastaze, adrenalna insuficijencija

Metastatic Nonsmall-Cell Lung Cancer Presenting as Primary Adrenal Insufficiency: Case Report

Sara Filipović[1], Vladimir Samardžić[2], Ivana Blažić[3], Jovana Trifunović[1], Miroslav Kreačić[1]

[1] Clinical-Hospital Center Zemun, Oncology Hospital, Belgrade, Serbia; [2] Clinical-Hospital Center Zemun, Clinic for Internal medicine, Belgrade, Serbia; [3] Clinical-Hospital Center Zemun, Department of Radiology, Belgrade, Serbia

Introduction: The adrenal glands are one of the most common areas of the body for cancer to spread to. Despite the presence of bilateral adrenal metastases, adrenal insufficiency (AI) is rare, since adrenal function may be preserved until >90% of the cortex is destroyed. We present a case of patient with primary adrenal insufficiency caused by bilateral adrenal metastases as the first manifestation of lung cancer.

Case report: A 43-year-old patient with a past medical history of tobacco abuse, was admitted to the hospital because of general weakness, sweating and weight loss, which had evolved over several weeks. Laboratory studies were significant for hypoglycemia, hyponatremia and hypokalemia, along with low morning cortisol and an elevated value of ACTH. In order to evaluate the etiology of primary adrenocortical insufficiency, an MSCT examination of the abdomen, chest and pelvis was performed, which verified the primary tumor in the right lung, mediastinal, abdominal and inguinal lymphadenopathy, metastases in the liver, as well as metastases in both adrenal glands, while an MR examination of the endocranium verified a solitary metastases in the brain. A good response was achieved to the applied rehydration and hormone replacement therapy, resulting in withdrawal of symptoms, correction of laboratory parameters and improvement of the patient's general condition. A bronchoscopy was performed, and biopsy showed lung adenocarcinoma.

Conclusion: The prevalence and characteristics of AI in bilateral adrenal metastases are not well-described. Baseline cortisol, ACTH, clinical signs or symptoms of AI, and response to steroids have limited role in diagnosis of AI in cancer patients. Treatment of AI reduces symptoms and improves quality of life.

Keywords: lung cancer, adrenal glands, metasases, adrenal insuffici

Time from sample collection to the application of the first specific parenteral therapy at the Day hospital for chemotherapy in Krusevac in 2024

Zoran Gajić, Lela Milovanovic[1], Bozica Radovanovic[1], Suzana Dimitrijevic[1], Vesna Stevic Gajic[2], Blagoje Milovanovic[3], Jelena Cvetkovic[1], Milos Milenkovic[1], Dusan Milojkovic[1], Radomir Milovanovic[3]

[1] Day hospital for chemotherapy, [2] General hospital, [3] Gynecological depar

Introduction: Specific antitumor drug therapy is conducted after a conciliar examination, preceded by sampling of malignant tissue, assessment of anatomical, PH, biological and genetic characteristics of disease. This requires the engagement of various medical resources and a significant expenditure of time.

Aim of the study: The study examines the duration of the time periods from sample collection to the concilium, and to the application of the first cycle of chemotherapy. The main goal of the analysis is to identify certain bottlenecks in order to overcome them and reduce the time to treatment initiation.

Data source: Data from the documentation of the DHCH Krusevac related to pts with newly diagnosed diseases in the first three months of 2024 were analyzed.

Results: During this period, 83 pts began treatment. The most common diseases were colorectal (20–24%), prostate (19–23%), lung (16–19%), and breast cancer (13–16%).

On average, 53 days (maximum 114 days) elapsed from sample collection to treatment initiation, with only 16 pts (19%) starting treatment within the first 4 weeks. From the first visit to the DH with the conciliar decision to first treatment application, an average of 2,8 days elapsed, with 95% of patients starting treatment within the next 7 days.

From sample collection to the conciliar examination, an average of 45 days (maximal 107 days), with only 12 (14%) pts less than 3 weeks. This period lasted longer for men (53:35 days), mainly due to PrCa (71:29-41 days), after sampling at the regional center (59:33-35 days), conciliums in UKC Niš (53:25-33 days), and hormonal treatment (mainly due to PrCa) compared to cytostatic and biological therapy (72:35-50 days).

From the conciliar examination to the application of the first cycle of therapy, an average of 8 days elapsed (in 51 – 61% pts less than 7 days), with a maximum of 43 days. This period was longer (11-13 days) for patients with CR/lung cancer, those who underwent surgery and those receiving biological therapy, while it was shortest (6 days) for breast and

prostate cancer treatments, PH examinations at the regional center, concilium at oncological clinics in Niš and Belgrade, and for hormonal therapy.

Conclusion: The fact that only 19% of patients begin treatment within the optimal 28 days from the time of sampling indicates a significant time expenditure on conducting pathological, IH and genetic tests, additional diagnostics, and scheduling consultative examinations, while the actual application of therapy is performed within a satisfactory timeframe. It would likely be beneficial to conduct a similar, more detailed analysis at the national level, from which appropriate interventions aimed at optimizing treatment could emerge.

Keywords: Carcinoma, Diagnosis, Consilium, Chemotherapy, Time

Radioterapija hepatocelularnog karcinoma jetre: Prikaz slučaja

Katarina Janković[1], **Slađana Aćimović Talijan**[1], **Marija Živković Radojević**[1,2]

[1] Univerzitetski klinički centar Kragujevac; [2] Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu – Katedra za kliničku onkologiju

Uvod: Najčešći oblik primarnog maligniteta jetre je hepatocelularni karcinom (HCC). HCC, koji se razvija u okruženju hronične bolesti jetre (CLD) i ciroze, predstavlja globalno 865269 novih slučajeva i 757948 smrtnih slučajeva u 2022. godini.

Iako su hirurška resekcija, ablacija i transplantacija jetre zlatni standard u lečenju,mnogi pacijenti nisu kandidati za ove pristupe zbog stadijuma bolesti ili prisutnih drugih komorbiditeta. Radioterapija, posebno tehnike poput stereotaksične radtioterapije (SBRT) sve više se koriste kao terapijska opcija za pacijente sa lokalno uznapredovalim ili inoperabilnim HCC-om.

Prikaz slučaja: Pacijent star 50 godina, dijagnoza HCC postavljena akcedentalno. Na inicijalnom MRu abdomena u 7S jetre tumorska promena veličine 22x16 mm, *Child Pugh score* B. Učinjena je kompletna dijagnostička obrada i patohistološki je verifikovan HCC. Zbog brojnih internističkih komorbiditeta kao i ograničenog funkcionalnog kapaciteta jetre zbog alkoholne ciroze, lečenje je započeto mikrotalasnom ablacijom (Microwave ablation – MWA). Na kontrolnom MR pregledu abdomena u cilju evaluacije bolesti uočena je progresija bolesti u vidu uvećanja tumorske promene na jetri (67x53 mm) te se dalje lečenje nastavlja palijativnom radioterapijom IMRT

tehnikom sa TD 40 Gy u 10 frakcija. Zbog veličine promene SBRT nije bila bezbedna. Radioterapijsko lečenje je pacijent dobro tolerisao bez ispoljavanja radijacone toksičnosti. Na prvoj kontroli uočava se stabilizacija bolesti i dalje lečenje se nastavlja primenom inovativne terapije Atezolizumab-Bevacizumab.

Zaključak: Radioterapija moze imati vaznu ulogu u lečenju hepatocelularnog karcinoma pogotovu kod lokalno uznapredovalih formi bolesti,uz zadovoljavajući profil toksičnosti i adekvatan efekat zahvaljujući visokopreciznim tehnikama zračenja i pozicioniranja pacijenta uz maksimalnu poštedu organa od rizika.

Ključne reči: hepatocelularni karcinom , radioterapija , IMRT tehnika , komorbiditeti

Radotherapy of Hepatocellular carcinoma – Case report

Katarina Janković[1], **Slađana Aćimović Talijan**[1], **Marija Živković Radojević**[1,2]

[1] University Clinical Center Kragujevac, Center for Radiation Oncology, Kragujevac, Serbia; [2] University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Clinical Oncology, Kragujevac, Serbia

Introduction: The most common form of primary liver malignancy is hepatocellular carcinoma (HCC). HCC, which develops in the environment of chronic liver disease (CLD) and cirrhosis, accounted for a total of 865,269 new cases and 757,948 deaths globally in 2022. Although surgical resection, ablation, and liver transplantation are the gold standards in treatment, many patients are not candidates for these approaches due to the stage of the disease or the presence of other comorbidities. Radiotherapy, particularly techniques such as stereotactic body radiotherapy (SBRT), is increasingly used as a therapeutic option for patients with locally advanced or inoperable HCC.

Case Presentation: A 50-year-old patient was diagnosed with HCC incidentally. Initial MRI of the abdomen revealed a tumor in segment VII of the liver measuring 22x16 mm, with a Child-Pugh score of B and Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC) stage C. A complete diagnostic procedure was performed, and HCC was pathologically confirmed. Due to numerous comorbidities and limited liver functional capacity due to alcoholic cirrhosis, treatment was initiated with microwave ablation (MWA). On follow-up MRI of the abdomen for disease evaluation, disease progression was observed as an increase in the tumor size in the liver (67x53 mm), and

further treatment continued with palliative radiotherapy using the IMRT technique with a total dose of 40 Gy in 10 fractions. Due to the size of the tumor, SBRT was not deemed safe. The patient tolerated the radiotherapy well without exhibiting radiation toxicity. At the first follow-up, stabilization of the disease was noted, and further treatment continued with the innovative therapy Atezolizumab-Bevacizumab.

Conclusion: Radiotherapy may play an important role in the treatment of hepatocellular carcinoma, especially in locally advanced forms of the disease, with an acceptable toxicity profile and adequate efficacy thanks to high-precision radiation techniques and patient positioning, maximizing organ sparing from risk.

Keywords: hepatocellular carcinoma, radiotherapy, IMRT technique, comorbidities.

IMUNOTERAPIJA U LEČENJU RANOG TROSTRUKO NEGATIVNOG KARCINOMA DOJKE: PRIKAZ SLUČAJA

Kristina Janković[1], Ana Cvetanović[1,2], Milan Čevrljaković[1], Ana Stojković[1], Ivan Petković[1,2], Irena Conić[2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija

Uvod: Trostruko negativni karcinom dojke (TNKD) je najagresivniji podtip karcinoma dojke, povezan sa ograničenim terapijskim opcijama i lošim ishodima. Pembrolizumab, inhibitor receptora programirane ćelijske smrti (PD-1), poboljšao je lečenje ranog TNKD kroz povećanje stope patološkog kompletnog odgovora (pCR), smanjenja rizika od relapsa i smanjenje rizika od smrti. Neželjeni efekti se najčešće javljaju tokom kombinacije sa hemioterapijom, uglavnom su blagi/umereni i uključuju mučninu, alopeciju, hematološku toksičnost, slabost i imunološki posredovane neželjene efekte.

Prikaz slučaja: Prikazujemo pacijentkinju starosti 45 godina, kojoj je 2024. godine, dijagnostikovan TNKD stadijuma IIA. Lečenje je započeto neoadjuvantnom imunoterapijom pembrolizumab q3w 8 ciklusa uz sekvencionalnu primenu hemioterapije TC qw XII aplikacija, sa 4 ciklusa AC režima. Takođe, načinjeno je germinativno BRCA1/2 testiranje, ali štetna mutacija nije detektovana. Nakon sprovedene neoadjuvantne terapije, načinjena je bilateralna mastektomija sa rekonstrukcijom i sentinel biopsijom limfnog čvora. Pošto je verifikovan pCR, specifično onkološko lečenje nastavljeno je pembrolizumabom u adjuvantnom setingu. Pacijentkinja je do sada primila ukupno 11 ciklusa pembrolizumaba, bez odlaganja terapije i

uz dobru toleranciju. Jedini zabeleženi neželjeni efekat bila je hematološka toksičnost (leukopenija i neutropenija G1, anemija G2) koja se javila tokom neoadjuvantne terapije.

Zaključak: Ovaj prikaz slučaja ističe obećavajuću ulogu imunoterapije u lečenju ranog TNKD. Kombinacija pembrolizumaba sa hemioterapijom kod naše pacijentkinje pokazala se kao efikasna i sigurna opcija, omogućivši postizanje pCR uz dobar bezbedonosni profil.

Ključne reči: imunoterapija; pembrolizumab; trostruko negativni karcinom dojke; patološki kompletan odgovor

IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF EARLY TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: A CASE REPORT

Kristina Janković[1], Ana Cvetanović[1,2], Milan Čevrljaković[1], Ana Stojković[1], Ivan Petković[1,2], Irena Conić[2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za onkologiju, Niš, Srbija

Introduction: Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype of breast cancer, associated with limited therapeutic options and poor outcomes. Pembrolizumab, a programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor has improved the treatment of early TNBC by increasing pathologic complete response (pCR) rates, reducing the risk of relapse, and reducing the risk of death. Adverse effects occur most often during combination with chemotherapy, generally are mild/moderate and include nausea, alopecia, hematologic toxicity, fatigue, and immune-mediated adverse effects.

Case report: We present a 45-year-old female patient diagnosed with stage IIA TNBC in 2024. Treatment was started with neoadjuvant immunotherapy pembrolizumab q3w 8 cycles with sequential application of chemotherapy TC qw XII applications, with 4 cycles of AC regimen. Genetic testing for BRCA1/2 mutations was negative, and after completing neoadjuvant therapy, she underwent bilateral mastectomy with reconstruction and sentinel lymph node biopsy. Since pCR was verified, specific oncology treatment was continued with pembrolizumab in the adjuvant setting. To date, she has received 11 cycles of pembrolizumab, without delaying therapy and showing good tolerance. The only notable adverse effect was hematological toxicity (leukopenia and neutropenia G1, anemia G2) that occurred during neoadjuvant therapy.

Conclusion: This case highlights the promising role of immunotherapy in the early TNBC treatment. The combination of pembrolizumab with

chemotherapy in our patient proved to be an effective and safe option, enabling the achievement of pCR with a good safety profile.

Keywords: immunotherapy; pembrolizumab; triple negative breast cancer; pathological complete response; adverse effects

LEČENJE ANEMIJE KOD PACIJENTA SA KARCINOMOM PLUĆA SUKROZOMALNIM GVOŽĐEM – PRIKAZ SLUČAJA

Mirjana Jasiković, Snežana Furtula, Snežana Radović, Jelena Dimitrijević

Opšta bolnica Užice

Uvod: Karcinom pluća ima najveću incidencu i stopu smrtnosti u svetu. Godišnje oboli oko 2,1 milion pacijenata, a letalnim ishodom se završi 1,8 miliona slučajeva.

Postoje različiti patofiziološki mehanizmi nastajanja anemije kod pacinenata sa karcinomom pluća.

Najvažniji faktori su terapija (hirurgija,hemioterapija i radioterapija), metastaze u koštanu srž,hronična inflmacija, nutritivni deficit, hemoptiza, pol i starost.

Lečenje anemije vrši se nadoknadom gvožđa, koja može biti intravenska i peroralna.

Sukrozomalno gvožđe se koristi zbog dobroih mehanizama apsorpcije,veće resorptivne površine, velike bioraspoloživosti,dobre komplijanse i gotovo da nema neželjenih efekata jer sukrozom sprečava direktni kontakt intestinalne mukoze sa gvožđem.

Prikaz slučaja: Pacijent M.Č., star 62 godine, leči se od adenokarcinoma pluća.

Lečenje započeto 28. 5. 2024. lobektomijom donjeg desnog lobusa, zbog tumora pluća T1bN0M0.

PH: Adenocarcinoma PT1cN0Mx

PS ECOG: 1

Inicijalni EHO srca EF 60%

Konzilijarna odluka: indikovana je adjuvantna hemioterapija po GP protokolu IV ciklusa.

3.7.2024. primio D1 Ic adjuvantne hemioterapije, inicijalna krvna slika Er 3,64 Hgb 110.

Pad KS zabeležen 31.7.2024. pred početak drugog ciklusa hemioterapije:Er 3,06 Hgb 90.

U terapiju se uvodi sukrozomalno gvožđe u dozi 30mg 2x1.

Nastavlja se lečenje hemioterapijom.
7. 8. 2024. Er 3,38 Hgb 98 (D8 IIc HT).
14. 8. 2024. Er 3,08 Hgb 87(D15 II c HT).
Nastavlja se lečenje sukrozomalnim gvožđem u istoj dozi.
28. 8. 2024. Er 3,45 Hgb 99
Nastaavljeno dalje lečenje HT.
5. 10. 2024. primio D8 Ivc adj HT.

Zaključak: Iz ovog kratkog prikaza slučaja možemo zaključiti da smo upotrebom sukrozomalnog gvožđa uspeli da održimo zadovoljavajući nivo hemoglobina, da smo uspeli da hemioterapiju ordiniramo bez odlaganja. Važno je i da napomenemo dobru komplijansu pacijenta, kao i da nije bilo neželjenih GIT efekata gvožđa.

Ključne reči: karcinom pluća, hemioterapija, anemija, sukrozomalno gvožđe

Genetska predispozicija i porodični rizik: Uloga familijarne adenomatozne polipoze u razvoju karcinoma debelog creva

Maša Jovićević[1,2], Biljana Kukić[1], Zoran Radovanović[1,2]

[1] Klinika za internističku onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Uvod: Familijarna adenomatozna polipoza (FAP) je autozomno dominantni polipozni sindrom, odgovoran za pojavu oko 1% svih kolorektalnih karcinoma (CRC) . Ovaj sindrom se ispoljava kod 1/5 000 do 1/17 000 živorođene dece.

Prikaz slučaja: Bolesnici 32 godine (2008. godine) zbog abdominalnih kolika urađena kolonoskopija kojom su evidentirani multipli polipi leve polovine kolona kao i stenozantna lezija sigmoidnog dela kolona neprolazna za aparat. Patohistološka potvrda opisane infiltracije govori u prilog adenokarcinoma debelog creva. Radiološki snimci ukazuju na postojanje infiltracije levog režnja jetre veličine 5cm. Na onkološkoj komisiji indikovana je perioperativna terapija po protokolu Folfox4. Potom je načinjena totalna kolektomija sa metastazektomijom. Bolesnica je nakon završene diferentne onkološke terapije redovno praćena . Bolesnica 2016. godine ponovo operisana kada je načinjena transanalna resekcija polipa, patohistološki verifikovan adenokarcinom in situ. Godine 2021. načinjena amputacija rektuma zbog endoskopski verifikovanog karcinoma rektuma, adenokarcinom

T3N0M0 LV-, PN-. Na dalje indikovano praćenje. Kod bolesnice postoji pozitivna porodična anamneza u pravcu FAP. Kod oba deteta bolesnice u sklopu skrining dijagnostike u osamnaestoj godini je potvrđen FAP te je načinjena totalna kolektomija. Ćerki je dijagnostikovan i dezmoplastični nodularni meduloblastom. Takođe je rođenom bratu postavljena dijagnoza FAP-a u tridesetprvoj godini , a potom i bratovljevom sinu u dvadesetoj godini života.

Zaključak: Lečenje ove bolesti zasniva se na ranom skriningu i blagovremenom praćenju, uz naknadno planiranje operacija, kao i manje invazivnih i bezbednih hirurških ili endoskopskih pristupa čiji je cilj smanjenje rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.

Ključne reči: familijarna adenomatozna polipoza, kolorektalni karcinom, skrining

GENETIC PREDISPOSITION AND FAMILY RISK: THE ROLE OF FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS IN THE DEVELOPMENT OF COLON CANCER

Maša Jovićević[1,2], Biljana Kukić[1], Zoran Radovanović[1,2]

[1] Clinic for Internal Oncology, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [2] Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Introduction: Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant polyposis syndrome, responsible for about 1% of all colorectal cancers (CRC). This syndrome occurs in 1/5,000 to 1/17,000 live births.

Case report: In 2008, a 32-year-old patient underwent a colonoscopy due to abdominal pain, which revealed multiple polyps in the left half of the colon and a narrowed area in the sigmoid part that was impassable for the colonoscopy machine. Pathohistological confirmation indicated colon adenocarcinoma. Radiological images showed a 5 cm infiltration in the left lobe of the liver. The patient received perioperative therapy according to the Folfox4 protocol and then underwent total colectomy with metastasectomy. Subsequent follow-ups were conducted, and in 2016, the patient underwent a transanal resection of a polyp, which was pathohistologically confirmed as adenocarcinoma in situ. In 2021, a rectal amputation was performed due to confirmed rectal cancer. The patient has a family history of familial adenomatous polyposis (FAP). Both of the patient's children were diagnosed with FAP at the age of eighteen and underwent total colectomy. Additionally, the patient's daughter was

diagnosed with desmoplastic nodular medulloblastoma. The patient's brother was diagnosed with FAP at the age of thirty-one, and subsequently, his brother's son was also diagnosed with FAP at the age of twenty.

Conclusion: The treatment of this disease is based on early screening and timely follow-up, with subsequent planning of operations, as well as less invasive and safe surgical or endoscopic approaches aimed at reducing the risk of developing colorectal cancer

Keywords: familial adenomatous polyposis, colorectal cancer, screening

Spektar germinativnih mutacija povezanih sa Linčovim sindromom – Prvi izveštaj iz Srbije

Valentina Karadžić, Marija Đorđić Crnogorac, Ana Krivokuća

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Linčov sindrom predstavlja naslednu predispoziciju za razvoj karcinoma uzrokovanu patogenim varijantama gena za popravku grešaka u molekulu DNK (MMR), kao što su *MLH1, MSH2, MSH6* i *PMS2*, ili delecijama u genu *EPCAM*. Ovo nasledno stanje značajno povećava rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma, ali i drugih karcinoma, uključujući endometrijalni, ovarijalni, gastrični, rak tankog creva, jetre, žučne kese, mokraćnih puteva, mozga i kože. Rizik od karcinoma povezanih sa Linčovim sindromom varira u zavisnosti od specifične mutacije gena i pola pojedinca.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je procena efikasnosti germinativnog genetskog testiranja MMR gena u identifikaciji pojedinaca sa visokim rizikom za razvoj karcinoma povezanih sa Linčovim sindromom u Srbiji.

Metoda: Od 2018. godine, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije sprovodi genetsko testiranje za Linčov sindrom koristeći sekvenciranje nove generacije (*Next Generation Sequencing*, NGS). Selecija pacijenata za testiranje se vrši na osnovu lične i porodične anamneze, prateći Amsterdamske kriterijume i Bethesda smernice. Do sada su 122 osobe upućene u Genetičko savetovalište za nasledni kancer Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, od kojih je 103 testirano.

Rezultati: Među 103 testirane osobe, kod 19 (18,4%) su otkrivene patogene ili verovatno patogene mutacije u MMR genima. Varijante nepoznatog kliničkog značaja otkrivene su kod još 8 (7,8%). Kod preostalih 69 (67%) osoba nisu identifikovane štetne mutacije u ovim genima. Svim pacijentima je pruženo genetsko savetovanje nakon testiranja, kako bi se razgovaralo o daljim mogućnostima testiranja i porodičnim rizicima pre nego što su upućeni onkolozima radi daljeg praćenja i lečenja.

Zaključak: Uvođenje germinativnog MMR testiranja na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije predstavlja značajan napredak u identifikaciji pojedinaca sa visokim rizikom za razvoj karcinoma povezanih sa Linčovim sindromom u Srbiji. Integrisanjem genetskog testiranja i savetovanja, zdravstveni radnici mogu personalizovati strategije skrininga i prevencije, potencijalno smanjujući učestalost naslednih oblika raka.

Ključne reči: Linčov sindrom, sekvenciranje nove generacije, genetsko savetovanje

The spectrum of Lynch syndrome-associated germline mutations - First report in Serbia

Valentina Karadžić, Marija Đorđić Crnogorac, Ana Krivokuća

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction: Lynch syndrome is a hereditary cancer susceptibility condition caused by pathogenic variants in DNA mismatch repair (MMR) genes such as *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2* or by deletions in the *EPCAM* gene. This inherited condition significantly raises the risk of developing colorectal cancer and various other cancers, including endometrial, ovarian, gastric, small intestine, liver, gallbladder, urinary tract, brain and skin cancers. The cancer risk associated with Lynch syndrome varies depending on the specific gene mutation and the individual's gender.

The aim: The goal of this research is to assess the effectiveness of germline MMR genetic testing in identifying individuals at high risk for Lynch syndrome-related cancers in Serbia.

Method: Since 2018, the Institute for Oncology and Radiology of Serbia (IORS) has been conducting genetic testing for Lynch syndrome using Next Generation Sequencing technology. Patients are selected for testing based on early-onset cancer and family history, following the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines. To date, 122 individuals have been referred to the Genetic Counseling Department at IORS, with 103 undergoing testing.

Results: Among the 103 individuals tested, 19 (18.4%) were found to have pathogenic or likely pathogenic mutations in MMR genes. Variants of unknown significance were detected in another 8 (7.8%). The remaining 69 (67%) individuals had no identified mutations. All patients were provided post-test genetic counseling to discuss further testing options and family-related risks before returning to their oncologists for additional management.

Conclusion: The introduction of germline MMR testing at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia marks a significant advancement in identifying individuals at high risk for Lynch syndrome-related cancers in

Serbia. By integrating genetic testing and counseling, healthcare providers can personalize screening and preventive strategies, potentially reducing the incidence of hereditary cancers.

Keywords: Lynch syndrome, Next Generation Sequencing, genetic counselling

References:

1. Botea, Robert et al. "Lynch Syndrome-associated Genomic Variants." *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, 10.15403/jgld-5856. 9 Sep. 2024, doi:10.15403/jgld-5856
2. Roht, Laura et al. "The Prevalence and Molecular Landscape of Lynch Syndrome in the Affected and General Population." *Cancers* vol. 15,14 3663. 18 Jul. 2023, doi:10.3390/cancers15143663
3. Lipton, L R et al. "Refining the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines: testing algorithms for the prediction of mismatch repair mutation status in the familial cancer clinic." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 22,24 (2004): 4934-43. doi:10.1200/JCO.2004.11.084
4. Dal Buono, Arianna et al. "Lynch Syndrome: From Multidisciplinary Management to Precision Prevention." *Cancers* vol. 16,5 849. 20 Feb. 2024, doi:10.3390/cancers16050849

TOKSIČNOST BRIGATINIBA U LEČENJU METASTATSKOG ALK POZITIVNOG NESITNOĆELIJSKOG KARCINOMA PLUĆA – PRIKAZ SLUČAJA

Andrijana Kojić, Feđa Đorđević, Katarina Ljujić, Dimitrije Kolović, Jelena Spasić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Nesitnoćelijski karcinom pluća sa rearanžmanom *ALK* gena (*ALK* pozitivan NSCLC) javlja se sa učestalošću 3-5%. Brigatinib je *ALK* tirozin kinazni inhibitor (TKI) druge generacije, a u Srbiji je registrovan za lečenje metastatskog *ALK* pozitivnog NSCLC u prvoj liniji. Fotosenzitivnost kao neželjeni efekat brigatiniba beleži se kod manje od 4% pacijenata.

Cilj: Prikazujemo slučaj retke toksičnosti brigatiniba u vidu fotosenzitivnosti.

Prikaz slučaja: Kod pacijentkinje starosti 59 godina postavljena je dijagnoza metastatskog ALK pozitivnog adenokarcinoma pluća februara

2024. Lečenje brigatinibom otpočeto je marta meseca 2024. u standardnoj dozi od 180 mg/dnevno. Tokom četvrtog meseca primene leka dolazi do pojave izraženog eritema sa znacima suve deskvamacije fotoeksponiranih delova tela i periorbitalnih edema, registrovana je toksičnost leka u vidu fotosenzitivnosti gradusa 3. Terapija brigatinibom je obustavljena tokom dve nedelje, primenjeni su topikalni i sistemski kortikosteroidi i antihistaminici nakon čega je došlo do potpunog povlačenja kožnih promena. Terapija brigatinibom je nastavljena, shodno preporukama, istom dozom leka. Neposredno po nastavku lečenja, u prvoj nedelji, došlo je do ponovne pojave kožnih promena na istim mestima, koje su klinički bile izraženije, ali opet u okviru gradusa 3. Sprovedena je ista terapija kožnih promena uz pauzu u primeni brigatiniba što je rezultiralo ponovo potpunim oporavkom. Lečenje je nastavljeno redukovanom dozom leka od 90 mg dnevno s obzirom na ponovljenu toksičnost gradusa 3, a shodno preporukama. Na poslednjem pregledu u IORS-u oktobra 2024. pacijentkinja odlično podnosi terapiju, kožnih promena nema. Dosadašnji terapijski efekat je parcijalna remisija.

Zaključak: Iako retka, fotosenzitivnost kao posledica primene brigatiniba, predstavlja značajan klinički izazov. Efikasne mere prevencije, uključujući edukaciju pacijenata o zaštiti od sunca i lokalne nege kože od suštinske su važnosti za ublažavanje ove nuspojave i održavanja kontinuiteta lečenja.

Ključne reči: ALK, NSCLC, brigatinib, fotosenzitivnost

Toxicity of brigatinib in the treatment of metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer – a case report

Andrijana Kojić, Feđa Đorđević, Katarina Ljujić, Dimitrije Kolović, Jelena Spasić

Institute of Oncology and Radiology of Serbia

Introduction: Non-small cell lung cancer (NSCLC) with *ALK* gene rearrangement (*ALK*-positive NSCLC) occurs with a frequency of 3-5%. Brigatinib is a second-generation *ALK* tyrosine kinase inhibitor (TKI) approved in Serbia for the first-line treatment of metastatic ALK-positive NSCLC. Photosensitivity as a side effect of brigatinib is reported in less than 4% of patients.

Aim: We present a case of rare toxicity of brigatinib manifesting as photosensitivity.

Case Presentation: A 59-year-old female was diagnosed with metastatic ALK-positive lung adenocarcinoma in February 2024. Treatment with brigatinib was initiated in March 2024 at a standard dose of 180 mg

daily. During the fourth month of treatment, the patient developed pronounced erythema with signs of dry desquamation on sun-exposed areas and periorbital edema, indicating grade 3 photosensitivity toxicity. Brigatinib therapy was suspended for two weeks, and topical and systemic corticosteroids along with antihistamines were administered, leading to complete resolution of skin changes. Treatment with brigatinib reinitiated at the same dosage. Shortly after resuming therapy, within the first week, skin changes reappeared in the same areas, clinically more pronounced but still at grade 3. The skin changes were treated again, with a pause in brigatinib administration, resulting again in complete recovery. Treatment continued at a reduced dose of 90 mg daily due to recurrent grade 3 toxicity, as recommended. At the last follow-up at IORS in October 2024, the patient tolerates therapy well, with no skin changes. Best therapy response is partial remission.

Conclusion: Although rare, photosensitivity as a result of brigatinib administration poses a significant clinical challenge. Effective preventive measures, including patient education on sun protection and local skin care, are essential for mitigating this side effect and maintaining treatment continuity.

Keywords: ALK, NSCLC, brigatinib, photosensitivity

PRIMENA DURVALUMABA KAO TERAPIJA ODRŽAVANJA NAKON SPROVEDENE HEMIO-RADIOTERAPIJE (HTRT) U NERESEKTABILNOM NESITNOĆELIJSKOM KARCINOMU PLUĆA (NSCLC) TREĆEG KLINIČKOG STADIJUMA (CS III) – ISKUSTVO INSTITUTA ZA ONKOLOGIJU I RADIOLOGIJU SRBIJE (IORS)

Dimitrije Kolović[1], Katarina Ljujić[1], Andrijana Kojić[1], Feđa Đorđević[1], Neda Nikolić[1], Marija Ristić[1], Davorin Radosavljević[1], Vladimir Nikolić[2], Jelena Spasić[1]

[1] Klinika za internističku onkologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija; [2] Parexel International d.o.o., Beograd, Srbija

Uvod: Durvalumab je standardna terapijska opcija za lečenje pacijenata sa neresektabilnim NSCLC CS III u trajanju od godinu dana nakon sprovedene (HTRT).

Cilj: Prikaz iskustva primene durvalumaba u IORS-u i poređenje sa podacima iz registracione PACIFIC studije.

Rezultati: U periodu januar 2020. – septembar 2024. godine u IORS-u je 13 pacijenata lečeno durvalumabom nakon hemioterapije i radioterapije

(HTRT). Medijana starosti pacijenata je 68 godina (60-73) od kojih je 7 (53%) ženskog pola. Većina pacijenata (11) je bilo ECOG PS 1 (91%) dok je ostatak ECOG PS 0. Dijagnoza skvamocelularnog karcinoma je dominantnija u odnosu na adenokarcinom (62% naspram 38%). Radioterapija je primenjena sekvencionalno kod 11 (85%) odnosno konkomitantno sa hemioterapijom kod 2 (15%) pacijenta. Kod svih pacijenata je sprovedena radikalna zračna terapija dozom 55-64 Gy. Zabeležen je parcijalni odgovor (PR) kod 7 pacijenata (54%), 5 (38%) stabilizacija bolesti (SD) a kod jednog pacijenta (8%) kompletan odgovor (CR) na HTRT. Kod 2 pacijenta (15%) lečenje durvalumabom je i dalje u toku. Samo 2 pacijenta (18%) su durvalumab primala celih godinu dana. Najčešći odgovor na durvalumab je SD kod 8 (72%), zatim PR kod 1 (9%) dok je kod 2 pacijenta (18%) registrovana progresija bolesti (PD) u toku primene leka. U poređenju sa PACIFIC studijom pacijenti IORS-a su u proseku 4 godine stariji, lošijeg ECOG PS i kod manjeg broja je primenjena konkomitantna HTRT. U registracionoj studiji 55.9% pacijenata lek primala godinu dana sa medijanom PFS od 16.8 meseci u poređenju sa IORS gde je 9.5 meseci. Takođe, zabeležen je bolji odgovor na terapiju: CR (1.7%) i PR (27.1%) dok nema značajne razlike su u pogledu registrovane PD. Među pacijentima IORS-a je zabeležena veća učestalost neželjenih efekata (AE) durvalumaba gr. 3-4 (45% prema 30%).

Zaključak: Dosadašnja iskustva primene durvalumaba kao terapije održavanja nakon HTRT u NSCLC CS III predstavljaju svakodnevnu kliničku praksu i donekle se razlikuju od literarnih podataka što se može objasniti malim uzorkom, kratkim periodom praćenja i selekcijom pacijenata.

Ključne reči: NSCLC, hemio-radioterapija, durvalumab

THE USE OF DURVALUMAB AS MAINTENANCE THERAPY AFTER CHEMORADIOTHERAPY (CRT) IN UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) CLINICAL STAGE III (CS III) – THE EXPERIENCE OF THE INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY OF SERBIA (IORS)

Dimitrije Kolović[1], Katarina Ljujić[1], Andrijana Kojić[1], Feđa Đorđević[1], Neda Nikolić[1], Marija Ristić[1], Davorin Radosavljević[1], Vladimir Nikolić[2], Jelena Spasić[1]

[1] Clinic for Internal Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; [2] Parexel International Ltd., Belgrade, Serbia

Introduction: Durvalumab is a standard therapeutic option for the treatment of patients with unresectable NSCLC CS III for one year after CRT.

Aim: To present the experience of using durvalumab at the IORS and to compare it with data from the registration PACIFIC study.

Results: Between January 2020 and September 2024, 13 patients at the IORS were treated with durvalumab after CRT. The median age of the patients was 68 years (60-73), with 7 (53%) being female. Most patients (11) had ECOG PS 1 (91%), while the remainder had ECOG PS 0. The diagnosis of squamous cell carcinoma was more prevalent than adenocarcinoma (62% vs. 38%). Radiotherapy was applied sequentially in 11 (85%) and concurrently in 2 patients (15%) with chemotherapy. All patients were treated with radical radiation doses of 55-64 Gy. Partial response (PR) was achieved in 7 patients (54%), stable disease (SD) in 5 (38%), and a complete response (CR) in one patient (8%) after CRT. Treatment with durvalumab is still ongoing in 2 patients (15%). Among those who completed maintenance treatment, only 2 patients (18%) received durvalumab for one year. The most common response to durvalumab was SD in 8 patients (72%), followed by PR in 1 (9%), while 2 patients (18%) experienced PD during treatment. Compared to the PACIFIC study, IORS patients were, on average, 4 years older, had poorer ECOG PS, and a smaller number received concurrent CRT. In the registration study, 55.9% of patients received the drug for one year, with a median PFS of 16.8 months, compared to 9.5 months at IORS. The PACIFIC study also noted a better response to therapy: CR (1.7%) and PR (27.1%), while PD data during treatment were similar. Among IORS patients, a higher incidence of grade 3-4 adverse effects (AE) from durvalumab was observed (45% vs. 30%).

Conclusion: The current experiences with durvalumab as maintenance therapy after CRT in NSCLC CS III reflect our everyday clinical practice and somewhat differ from published data, which might be explained by the small sample size, short follow-up period, and patient selection.

Keywords: NSCLC, chemoradiotherapy, durvalumab

DUGOTRAJAN ODGOVOR NA DOSTUPNE TERAPIJSKE OPCIJE U LEČENJU METASTATSKOG MELANOMA I KOMLIKACIJE LEČENJA

Nemanja Kolović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Marko Marjanović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Uvod: Prikaz bolesnika sa metastatskim melanomom koji je na imunoterapiji četvrta godina, sa dobrim terapijskim odgovorom i rešivim neželjenim toksičnim efektima terapije.

Prikaz slučaja: Bolesnik starosti 56 godina u momentu postavljanja dijagnoze (1965. godište). Dijagnoza metastatskog BRAF negativnog melanoma, nepoznatog primarnog porekla je dokazana biopsijom ingvinalnog limfnog čvora marta 2021. godine. Ubrzo se verifikuje diseminacija bolesti u CNS i plućni parenhim. Lečenje je započeto imunoterapijom Nivolumabom i konkomitantno je sprovedena radiohirurgija pomenutih metastaza. Nakon šest serija imunoterapije Nivolumabom bolesnik se odlučuje za primenu Ipilimumaba u privatnoj praksi iz ličnih sredstava. Primio je tri serije terapije nakon čega dolazi do razvoja neželjene reakcije na lek u vidu hepatitis gadusa IV. Po sanaciji komplikacija po protokolu sa kortikosteroidnom terapijom, lečenje je nastavljeno imunoterapijom Nivolumabom i nakon 20 serija terapije se registruje kompletan odgovor. Daljim praćenjem bolesnika se registruje diseminacija bolesti u zglob kuka i ramena koje su tretirane radiohirurgijom, a lečenje je nastavljeno imunoterapijom Nivolumabom. Nakon 35. serije terapije dolazi do razvoja autoimunog hipofizitisa i rešavanje pomenutog nusefekta terapije je u toku.

Zaključak: Možemo zaključiti da kombinacijom imunoterapije, anti CTLA4, anti PDL1 terapije i zračne terapije uz propratne i rešive neželjene efekte terapije možemo postići dugotrajne i dobre odgovore kod bolesnika sa metastatskim melanomom.

Ključne reči: metastatski melanoma, imunoterapija, radiohirurgija, neželjeni događaji

LONG-TERM RESPONSE TO AVAILABLE THERAPEUTIC OPTIONS IN THE TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA AND TREATMENT COMPLICATIONS

Nemanja Kolović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Marko Marjanović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Introduction: Presentation of a patient with metastatic melanoma who is on immunotherapy for the fourth year, with a good therapeutic response and solvable toxic effects of the therapy.

Case report: The patient was 56 years old at the time of diagnosis (born in 1965). The diagnosis of metastatic BRAF wild type melanoma, of unknown primary origin, was confirmed by an inguinal lymph node biopsy in March 2021. Dissemination of the disease in the CNS and lung is soon verified. The treatment was started with Nivolumab immunotherapy and radiosurgery of the mentioned metastases was carried out concurrently. After the six series of immunotherapy with Nivolumab, the patient decides

to use Ipilimumab in private practice from personal funds. He received three series of therapy, after which he developed an adverse reaction to the drug in the form of hepatitis IV. After resolving the complications according to the protocol with corticosteroid therapy, the treatment was continued with Nivolumab immunotherapy and after 20 series of therapy, a complete response was registered. Further follow-up of the patient revealed dissemination of the disease in the hip joint and shoulder, which were treated with radiosurgery, and the treatment was continued with Nivolumab immunotherapy. After the 35th series of therapy, the development of autoimmune hypophysitis occurs and the resolution of the mentioned side effect of the therapy is ongoing.

Conclusion: We can conclude that with a combination of immunotherapy, anti CTLA4, anti PDL1 therapy and radiation therapy with accompanying and solvable side effects of the therapy, we can achieve long-term and good responses in patients with metastatic melanoma.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, radiosurgery, adverse events

SEKVENCIONIRANJE TERAPIJE KOD METASTATSKOG PLANOCELULARNOG KARCINOMA REGIJE GLAVE I VRATA

Nemanja Kolović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Marko Marjanović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Uvod: Prikaz bolesnika sa metastatskim planocelularnim karcinomom jezika kod koga je sprovedeno sekvencioniranje terapije u vidu primene primarno hemioterapije, potom imunoterapije u kliničkoj studiji, te ponovne hemioterapije i dobrog terapijskog efekta.

Prikaz slučaja: Bolesnik starosti 65 godina u momentu postavljanja dijagnoze (1955. godište). Dijagnoza metastatskog planocelularnog carcinoma jezika je postavljena nakon operacije maja 2020. godine. Na Onkološkoj Komisiji je indikovana adjuvantna hemiradioterapija, sa Cisplatinom. Bolesnik je primio terapiju do oktobra 2020. godine. Nakon tri meseca od završetka adjuvantnog lečenja dolazi do pojave lokalnog recidiva koji je operisan. Ubrzo nako operacije se registruje i diseminacija bolesti u plućnom parenhimu obostrano, nakon koje je započeto lečenje hemioterapijom po protokolu 5FU/CDDP u dve serije. Na reviziji se registruje progresija bolesti. Potom je bolesnik uključen u kliničku studiju avgusta 2021. godine u kojoj je dobijao imunoterapiju Pembrolizumabom u drugoj liniji lečenja metastatske

bolesti. Na primenjenu terapiju je postigao parcijalni odgovor kao najbolji rezultat. Nakon deset serija terapije se verifikuje progresija bolesti te je lečenje nastavljeno monohemioterapijom Metotreksatom u 12 serija na koju je postignuta kompletna remisija bolesti. Nakon primenjene terapije, bolesnik je ambulantno kontrolisan i dve godine nakon poslednje hemioterepije se i dalje registruje kompletna remisija bolesti.

Dodatak: bolesnik ima hroničnu infekciju herpes zoster virusom od sredine 2022. godine.

Zaključak: Iz priloženog možemo zaključiti da kombinacijom operativnog lečenja i sekvencioniranjem hemio/imunoterapije možemo postići dugotrajne i dobre odgovore kod prethodno neperspektivnog metastatskog karcinoma kod koga se govorilo o šestomesečnom preživljavanju.

Ključne reči: planocelularni karcinom jezika, sekvencioniranje terapije, imunoterapija, hemioterapija

Sequencing therapy in metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck region

Nemanja Kolović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Marko Marjanović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Introduction: Presentation of a patient with metastatic squamous cell carcinoma of the tongue who underwent sequencing therapy in the form of primary chemotherapy, immunotherapy in a clinical study, and repeated chemotherapy with a good therapeutic effect.

Case report: The patient was 65 years old at the time of diagnosis (born 1955). The diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the tongue was made after surgery in May 2020. At the Oncology Bord, adjuvant chemoradiotherapy with Cisplatin was indicated. The patient received therapy until October 2020. After three months from the end of the adjuvant treatment, a local recurrence occurred, which was operated. Shortly after the operation, the dissemination of the disease in the lung was registered on both sides, after which chemotherapy treatment was started according to the 5FU/CDDP protocol in two series. The progression of the disease is recorded during the audit. The patient was then included in a clinical study in August 2021, in which he received immunotherapy with Pembrolizumab in the second line of treatment for metastatic disease. He achieved a partial response to the applied therapy as the best result. After ten series of therapy, the progression of the disease was verified, and the treatment was continued with monochemotherapy with Methotrexate in 12 series, after which a

complete remission of the disease was achieved. After the applied therapy, the patient was monitored on an outpatient basis, and two years after the last chemotherapy, a complete remission of the disease is still registered.

Addendum: the patient has a chronic herpes zoster virus infection since mid-2022.

Conclusion: From the attached we can conclude that with a combination of operative treatment and sequencing of chemo/immunotherapy, we can achieve long-term and good responses in previously unpromising metastatic cancer where six-month survival was discussed.

Keywords: squamous cell carcinoma of the tongue, therapy sequencing, immunotherapy, chemotherapy

Optimizacija trajanja limfoscintigrafskog ispitivanja u detekciji sentinel metastaza melanoma

Koljević Marković Ana

National Cancer Research Center Serbia

Uvod i cilj: Limfoscintigrafska detekcije sentinela je specifična po tome što se odvija u sekvencama vremenskog okivira koji je individulano prilagođen. U grupi pacijenata sa sentinel metastazama melanoma ispitani su optimalni vremenski okviri za limfoscintigrafsku detekciju.

Pacijenti i metode: Tokom dvadeset godina ispitivanja (2004–2023), iz grupe 363 pacijenata operisanih zbog melanoma, izdvojili smo limfoscintigrafije kod pacijenata sa detektovanim sentinel metastazama u cilju optimizacije metode. Ispitivana je grupa 36 pacijenata starostne dobi 59,6(37-85) godina, sačinjena od 6 (17%) žena i 30(83%) muškaraca, sa melanomom visokog rizika: Breslow 2 - 2/36(5%) ispitanika, Breslow 3- 34/36 (95%), Breslow i Clark III 16/36 (45%) a Clark IV 20/26(55%).

Radiofarmak Senti-scint (Medi-radiopharma), albumin koloid veličine 100-500 nm (markiran Tc-pertehnetatom), aplikovan je subkutano. Po preporukama EANM 2015. (ASCO 2024), snimane su dinamske sekvence od 0.-15.minuta, statičke sekvence na pola sata do vizualizacije limfnih nodusa, SPECT/CT (za procenu dubinske pozicije) i snimanja celog tela (za detekciju rizičnih limfnih basena) na SPECT/CT Siemens Simbia Intevo Bold kameri, sa pripadajućim softverom.

Rezultati: Lokalizacija melanoma na glavi u 2/36(5%) ispitanika omogućila je brzu vizualizaciju sentinela na početnoj fazi ispitivanja, kao i 15/36(45%) pacijenata sa melanomom na trupu. U preostalih 16/36(45%)

ispitanika sa melanomom trupa, kao i 2/36(5%) sa lokalizacijom na ekstremitetima, detekcija sentinela je bila u odloženim fazama 30–120 minuta, s tim što se kod melanoma trupa u 3 ispitanika sentinel vizualizovao tek posle 120 minuta od aplikacije radiofarmaka. U odnosu na komplementarne metode dijagostike, limfoscintigrafsko ispitivanje doprinelo je detekciji sentinela, ali biopsija sentinel odnosno disekcija limfnih basena nije uticala na tok bolesti visoko rizičnog melanoma, već genotipizacija mutacija i imunoterapija.

Zaključak: Limfoscintigrafija indentifikuje aberantne limfne puteve, sentinele i limfne basene rizika u melanomima visokog rizika. Kod ispitanika sa usporenim limfotokom, što je najčešće u lokalizaciji melanoma trupa, daje se prednost protkolu sa odloženim sekvencama posle 120 minuta.

Ključne reči: Limfoscintigrafija, sentinel, melanoma, optimizacija

Evaluation of the protocol duration in the lymphoscintigraphy detection of sentinel melanoma metastases

Koljević Marković Ana

National Cancer Research Center Serbia

Aim: Lymphoscintigraphy in melanoma sentinel detection is specific, due to individually adjusted optimal time frames for scanning. In the group of patients with sentinel melanoma metastases, the optimal time frames were examined.

MM: From the group of 363pts examined 2004.-2023., we selected patients with detected sentinel metastases. A group of 36pts age 59,6(37-85)years, consisted of 6(17%) females and 30(80%) men, with high risk melanoma, were evaluated: Breslow 2 - 2/36 (5%) of the subjects, Breslow 3- 34/36 (95%), Breslow and Clark III 16/36 (45%) and Clark IV 20/26 (55%).

Senti-scint Medi-radiopharma, an albumin colloid (100-500 nm size), labeled with Tc-pertechnetate), was applied subcutaneously. According to the recommendations of EANM 2015 (ASCO 2024), dynamic sequences were recorded from 0-15 minutes, static at half an hour until the visualization of lymph nodes, SPECT/CT (to assess the deep position) and WBS (to detect risky lymph basins) on a SPECT/CT Siemens Simbia Intevo Bold camera.

Results: Localization of melanoma on the head in 2/36(5%) subjects allowed rapid visualization of the sentinel at the initial stage, as well as in 15/36(45%)pts with melanoma on the trunk. In the remaining 16/36 (45%)pts

with melanoma of the trunk, as well as 2/36(5%) with localization on the extremities, sentinel was detected in delayed phases of 30-120 minutes, among them in 3 subjects- 120 minutes. In relation to complementary diagnostic methods, lymphoscintigraphic testing contributed to sentinel detection, but sentinel biopsy, i.e. dissection of lymph basins, did not affect the course of the disease of high-risk melanoma, but mutation genotyping and immunotherapy did.

Conclusion: Lymphoscintigraphy identifies aberrant lymphatic pathways, sentinels, and risk lymph basins in high-risk melanomas. In subjects with slowed lymph flow, most often in trunck melanoma, a protocol with sequences at delayed time intervals up to 120 minutes is preferred.

Keywords: Lumphoscintigraphy, melanoma, optimization, sentinel

Literature:

1. Morrison S, Han D. Re-evaluation of sentinel lymph node biopsy for melanoma. Current treatment options in oncology. 2021 Mar; 22: 1–9.
2. Quartuccio N, Siracusa M, Pappalardo M et al. Sentinel node identification in melanoma: Current clinical impact, new emerging spect radiotracers and technological advancements. An update of the last decade. Current Radiopharmaceuticals. 2020 Apr 1; 13(1): 32–41.
3. Vetto JT. Clinical and Imaging Follow-Up for High-Risk Cutaneous Melanoma: Current Evidence and Guidelines. Cancers. 2024 Jul 18; 16(14): 2572.
4. Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes. Journal of Nuclear Medicine. 2015 Jun 1; 56(6): 901–7.
5. Tardelli E, Mazzarri S, Rubello D et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: standard and new technical procedures and clinical advances. A systematic review of the literature. Clinical nuclear medicine. 2016 Dec 1; 41(12): e498–507.
6. Quartuccio N, Garau LM, Arnone A et al. Comparison of 99mTc-labeled colloid SPECT/CT and planar lymphoscintigraphy in sentinel lymph node detection in patients with melanoma: a meta-analysis. Journal of clinical medicine. 2020 Jun 2; 9(6): 1680.
7. Bluemel, C., Herrmann, K., Giammarile, F. et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 42, 1750–1766 (2015). https://doi.org/10.1007/s00259-015-3135-1

DURVALUMAB U KOMBINACIJI SA GEMCITABINOM I CISPLATINOM U LEČENJU METASTATSKOG HOLANGIOCELULARNOG KARCINOMA: PRIKAZ SLUČAJA

Jelena Krstić[1], **Miljana Džunić**[1], **Milan Čevrljaković**[1], **Marija Jevtić**[1], **Dušan Radomirović**[1], **Ana Stojković**[1], **Ivan Petković**[1,2], **Ana Cvetanović**[1,2]

[1] Klinika za Onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Katedra za onkologiju

Uvod: Karcinomi žučnih puteva, koji uključuju intrahepatični i ekstrahepatični holangiokarcinom, karcinom žučne kese i Vaterove ampule, najčešće se dijagnostikuju u uznapredovalom stadijumu i imaju lošu prognozu. Standard lečenja bila je kombinovana hemioterapija gemcitabin i cisplatin, koja je doprinela medijani ukupnog preživljavanja od 11,7 meseci. Imunoterapija pokazala se efikasnom u lečenju karcinoma žučnih puteva. Durvalumab, anti PDL-1 antitelo, u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom postaje novi standard u lečenju ove bolesti.

Prikaz slučaja: Muškarac, 57 godina, zbog bolova u trbuhu javlja se gastroenterologu. MSCT pregledom uočena fokalna hipodenzna promena na granici 2. i 4. segmenta jetre, dijametra 62mm. Sprovedeno je operativno lečenje, leva hepatektomija sa parcijalnom resekcijom lobusa kaudatusa i totalna limfadenektomija. Patohistološki verifikovan holangiokarcinom. Pacijent odbio predloženi adjuvantni tretman i nakon šest meseci od operacije evidentira se radiološka progresija bolesti. Na MSCT abdomena u S6 i S7 segmentu pet promena po tipu sekundarnih depozita do 17mm, u peritonealnoj masti, uz ventralni rub jetre promena 25x19x38mm. Otpočeta je hemioterapija po režimu Gemcitabin 1000mg/m2 + Cisplatin 25mg/m2 1. i 8.dana uz dodatak imunoterapije Durvalumab, 1200mg 1. dana, dobijenog iz donacije kompanije Astra Zeneca, preko programa pomoci pacijentima. Ciklusi su se ponavljali na 21.dan. Nakon 4. ciklusa verifikuje se parcijalna regresija, a nakon 8. ciklusa kompletna regresija opisivanih promena. Od neželjenih efekata zabeležene su trombocitopenija i leukopenije gradusa 3, ali bez značajnih imunski posredovanih neželjenih efekata. Nastaviće se primena terapije održavanja Durvalumabom.

Zaključak: Durvalumab je u kombinaciji sa hemioterapijom pokazao dobru efikasnost i bezbednost. Hematološki neželjeni efekti su verovatno posledica primenjene hemioterapije.

Ključne reči: holangiocelularnikarcinom, durvalumab, imunoterapija

DURVALUMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE AND CISPLATIN IN THE TREATMENT OF METASTATIC CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA: A CASE REPORT

Jelena Krstić[1], Miljana Džunić[1], Milan Čevrljaković[1], Marija Jevtić[1], Dušan Radomirović[1], Ana Stojković[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Clinic for Oncology, University Clinical Center Niš; [2] Faculty of Medicine, University of Niš, Department of Oncology

Introduction: Biliary tract carcinomas, which include intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma, and ampulla of Vater carcinoma, are most commonly diagnosed at an advanced stage and have a very poor prognosis. For many years, the standard treatment has been the combination of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin, which has contributed to an overall survival median of 11.7 months. The application of immunotherapy has proven effective in the treatment of biliary tract carcinoma. Durvalumab, an anti-PDL-1 antibody, in combination with gemcitabine and cisplatin, is becoming a new standard in the treatment of this disease.

Case Report: A 57-year-old male visited a gastroenterologist due to abdominal pain. MSCT imaging revealed a focal hypodense lesion at the boundary of the 2nd and 4th segments of the liver, measuring 62 mm in diameter. Surgical treatment was undertaken, consisting of left hepatectomy with partial resection of the caudate lobe and total lymphadenectomy. Pathohistological examination confirmed cholangiocarcinoma. The patient declined the proposed adjuvant treatment. Six months after the surgery, radiological progression of the disease was noted. MSCT of the abdomen showed five lesions in 6th and 7th segments of the liver resembling secondary deposits, measuring up to 17 mm, and a lesion in the peritoneal fat near the ventral margin of the liver measuring 25x19x38 mm. Chemotherapy was initiated with the Gemcitabine 1000mg/m2 + Cisplatin 25mg/m2 regimen on the 1st and 8th day, supplemented with Durvalumab immunotherapy, 1200 mg on the 1st day, which was received as a donation from the AstraZeneca company through a patient assistance program. Cycles of immuno-chemotherapy were repeated every 21 days. After the fourth cycle, partial regression was verified, and after the eighth cycle, complete regression of the described changes was observed. The Sside effects recorded included thrombocytopenia and grade III leukopenia, but there were no significant immunologically mediated adverse effects. The patient will continue maintenance therapy with Durvalumab.

Conclusion: Durvalumab has shown good efficacy and safety when combined with chemotherapy. The patient experienced grade III leukopenia, but without significant immunologically mediated side effects. During the

maintenance therapy, the patient will continue with Durvalumab to ensure further effectiveness in the fight against the disease. The hematological side effects are probably a result of the chemotherapy administered rather than the immunotherapy itself.

Keywords: cholangiocellular carcinoma, durvalumab, immunotherapy.

References

1. Hrudka J, Oliverius M, Gürlich R. Pathology of cholangiocellular carcinoma. Cas Lek Cesk Spring 2019;158(2): 57–63.
2. Oh DY, Lee KH, Lee DW, Yoon J, Kim TY, Bang JH, Nam AR, Oh KS, Kim JM, Lee Y, Guthrie V, McCoon P, Li W, Wu S, Zhang Q, Rebelatto MC, Kim JW. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7(6): 522–532.
3. Burris HA 3rd, Okusaka T, Vogel A, Lee MA, Takahashi H, Breder V, Blanc JF, Li J, Bachini M, Żotkiewicz M, Abraham J, Patel N, Wang J, Ali M, Rokutanda N, Cohen G, Oh DY. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2024; 25(5): 626–635.
4. Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, Kim JW, Suksomboon charoen T, Ah Lee M, Kitano M, Burris H, Bouattour M, Tanasanvimon S, McNamara MG, Zaucha R, Avallone A, Tan B, Cundom J, Lee CK, Takahashi H, Ikeda M, Chen JS, Wang J, Makowsky M, Rokutanda N, He P, Kurland JF, Cohen G, Valle JW. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid 2022; 1(8): EVIDoa2200015.

Laktat dehidrogenaza (LDH) kao prediktor odgovora na neoadjuvantnu hemioterapiju po MAP protokolu kod osteosarkoma

Kutić S, Đurđević D, Ristić D, Pantelić S, Živković B

Institut za Onkologiju i Radiologiju Srbije, 11 000 Beograd, Pasterova 14, Srbija.

Uvod: Osteosarkomi predstavljaju najčešći primarni malignitet kostiju. (Neo)adjuvantna terapija po MAP (doksorubicin, cisplatin, metotreksat)

protokolu predstavlja standardnu terapijsku liniju u lečenju lokalno uznapredovalih osteosarkoma, a za evaluaciju odgovora na primenjenu hemioterapiju u dosadašnjim istraživanjima upotrebljavan je postoperativni % nekroze u tumoru.

Cilj: Cilj ove studije je da ispita potencijalnu prediktivnu vrednost serumske laktat dehidrogenaze (LDH) kao prediktora odgovora na neoadjuvantu terapiju kod osteosarkoma.

Materijal i metode: Sproveli smo retrospektivnu studiju, koja je uključila 11 pacijenata kod kojih je sprovođeno neoadjuvantno lečenje osteosarkoma na Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije, u periodu od 1.1.2018. do 31.12.2023. Svi pacijenti lečeni su primenom neoadjuvantne terapije po MAP protokolu, a potom su operisani. Postoperativni % nekroze u tumoru korišćen je za evaluaciju terapijskog efekta. Statističke korelacije među varijablama ispitivane su primenom Spearmanove korelacije.

Rezultati: Medijana starosti naše populacije bila je 22 godine (opseg 19-26). Šest pacijenata (54.5%) bili su muškarci, dok su 5 (45.5%) bile žene. Najčešća lokalizacija tumora bili su donji ekstremiteti (72.7%), a potom gornji ekstremiteti (18.2%) i toraks (9.1%). Pacijentima su ordinirana 2 (18.2%) ili 3 (81.1%) ciklusa hemioterapije. Medijana % nekroze u tumoru bila je 70% (opseg 30-95%), a kod 3 pacijenta (27.2%) postignut je procenat nekroze veći ili jednak 90%. Jedan pacijent (9.1%) imao je povišene vrednosti LDH pre početka lečenja, a kod 10 pacijenata (90.1%) pik vrednosti LDH bio je iznad referentnog opsega (>460 U/ml). Medijana pika vrednosti LDH iznosila je 832 U/l (opseg 450-2709). Pik vrednosti LDH tokom neoadjuvantne terapije imao je statistički značajnu negativnu korelaciju sa % nekroze u tumoru ($p=0.037$, $r= -0.632$).

Zaključak: Naša studija pokazuje da povećane vrednosti pika LDH tokom neoadjuvantne terapije po MAP protokolu predstavljaju negativan prediktivan faktor terapijskog odgovora.

Ključne reči: Osteosarkom, MAP protokol, Laktat dehidrogenaza

LACTATE DEHYDROGENASE (LDH) AS A PREDICTOR OF RESPONSE TO NEOADJUVANT TREATMENT WITH MAP CHEMOTHERAPY PROTOCOL IN OSTEOSARCOMA

Kutić S, Đurđević D, Ristić D, Pantelić S, Živković B

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, 11 000 Belgrade, Pasterova 14, Serbia.

Introductions: Osteosarcomas represent the most common primary bone neoplasm. (Neo)adjuvant therapy with MAP (doxorubicin, cisplatin,

methotrexate) protocol represents a cornerstone in treatment of locally advanced osteosarcoma, and throughout available literature response to therapy is evaluated by postoperative % of necrosis in tumor.

Aim: Our aim was to investigate possible predictive value of serum lactate dehydrogenase (LDH) as a predictor of response to neoadjuvant treatment in osteosarcoma.

Materials and Methods: We have done a retrospective study that included 11 patients that underwent neoadjuvant treatment of osteosarcoma at Institute of Oncology and radiology of Serbia, during the time period between 1.1.2018 and 30.12.2023. All patients received neoadjuvant therapy with MAP protocol and were subsequently operated on. Postoperative percentage of necrosis in tumor was used to evaluate therapeutic response. Statistical correlation between variables was investigated via Spearman's correlation.

Results: Median age of out cohort was 22 years (range 19-26). Six patients were male (54.5%), and 4 were female (45.5%). Most common site of tumor was lower extremities (72.7%), follow by upper extremities (18.2%) and thorax (9.1%). Patients received either 2 (18.2%) or 3 (81.1%) cycles of neoadjuvant chemotherapy. Median percentage of necrosis was 70% (range 30%-95%), with 3 patients (27.2%) having equal or higher percentage of necrosis than 90%. One patient (9.1%) had increased levels of LDH prior to chemotherapy, and 10 (90.1%) patients had peak value of LDH outside of referent range (>460 U/ml). Median peak value of LDH was 832 U/l (range 450-2709). Peak values of LDH had showed statistically significant negative correlation with % of necrosis in tumor ($p=0.037$, $r= -0.632$).

Conclusion: Our study shows that increase in peak levels of LDH during neoadjuvant chemotherapy with MAP protocol represent a negative predictive factor of therapeutic response.

Keywords: Osteosarcoma, MAP protocol, Lactate dehydrogenase

MULTIMODALNI PRISTUP LEČENJU LOKALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA REKTUMA – PRIKAZ SLUČAJA

Mladen Marinković[1,2], Suzana Stojanović-Rundić[1,2], Aleksandra Stanojević[3], Aleksandar Tomašević[1,2], Radmila Janković[3], Nataša Maksimović[4], Milena Čavić[3]

[1] Klinika za radijacionu onkologiju, Instutut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija; [3] Odeljenje za eksperimentalnu onkologiju, Instutut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd; [4] Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Uvod: Standardni tretman za lokalno uznapredovali karcinom rektuma je neoadjuvantna hemioradioterapija (nCRT), praćena totalnom mezorektalnom ekscizijom (TME), sa ili bez adjuvantne hemioterapije. Totalna neoadjuvantna terapija (TNT), koristeći polihemioterapijske protokole sa dodatnim ciklusima hemioterapije, ima za cilj da poboljša odgovor tumora i kontroliše sistemsku bolest. TNT može uključivati indukcioni ili konsolidacioni pristup, u zavisnosti od vremena primene u odnosu na radioterapiju.

Prikaz slučaja: Pacijent, star 45 godina, javio se zbog prisustva krvi u stolici, promena u učestalosti pražnjenja creva i nadimanja. Kolonoskopijom je utvrđen tumor rektuma dužine 6 cm, lociran 7 cm od anokutane linije, a biopsijom je potvrđen adenokarcinom. MRI je pokazao semicirkumferentni tumor rektuma koji infiltriše mezorektalno masno tkivo (cT3c), sa pozitivnom ekstramuralnom vaskularnom invazijom i mezorektalnom limfadenopatijom (cN2). Tumorski markeri su bili u referentnim vrednostima.

Konzilijum je preporučio nCRT. Volumetrijska modulisana lučna terapija – tehnika simultanog integrisanog pojačanja (VMAT-SIB) uključivala je ukupnu RT dozu od 54 Gy, uz konkomitantnu hemioterapiju sa 5-FU i leukovorinom. nCRT je dobro podneta. Zbog visokog rizika, četiri ciklusa konsolidacione CapOx hemioterapije započeta su dve nedelje nakon završetka nCRT. Post-nCRT procena pokazala je skoro kompletan odgovor na MRI pregledu (mrTRG2), bez sprovedene biopsije. Hirurško lečenje je sprovedeno primenom prednje niske resekcije rektuma (RRAI), a postoperativna patologija je otkrila potpun odgovor tumora (ypT0N0). Dva dodatna ciklusa CapOx-a primenjena su postoperativno. Pacijent je trenutno bez bolesti na kontrolnim pregledima.

Zaključak: Multimodalni tretman koji kombinuje nCRT, TNT i hirurgiju nudi obećavajuće ishode za lokalno uznapredovali karcinom rektuma sa visokim rizikom. Prilagođeni pristup, usmeren ka potpunom patohistološkom odgovoru, može poboljšati lokalnu kontrolu i preživljavanje, uz smanjenje rizika od recidiva i udaljenog širenje bolesti.

Ključne reči: karcinom rektuma, neoadjuvantna hemioradioterapija, totalna neoadjuvantna terapija, kompletni odgovor

MULTIMODAL TREATMENT APPROACH FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER – CASE REPORT

Mladen Marinković[1,2], Suzana Stojanović-Rundić[1,2], Aleksandra Stanojević[3], Aleksandar Tomašević[1,2], Radmila Janković[3], Nataša Maksimović[4], Milena Čavić[3]

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

Belgrade, Serbia; [3] Department of Experimental Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia; [4] Institute of Epidemiology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Introduction: The standard treatment for locally advanced rectal cancer is neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) followed by total mesorectal excision (TME), with or without adjuvant chemotherapy. Total neoadjuvant therapy (TNT), using polychemotherapy protocols with additional cycles, aims to enhance tumor response and control systemic disease. TNT can include induction or consolidation chemotherapy, depending on the timing relative to radiotherapy.

Case Report: A 45-year-old patient presented with blood in the stool, altered bowel habits, and flatulence. Colonoscopy identified a 6 cm rectal tumor located 7 cm from the anocutaneous line, and biopsy confirmed adenocarcinoma. MRI revealed a semicircumferential rectal tumor invading the mesorectal fat (cT3c), with positive extramural vascular invasion and mesorectal lymphadenopathy (cN2). Tumor markers were normal.

The tumor board recommended nCRT. Volumetric modulated arc therapy-simultaneous integrated boost (VMAT-SIB) radiotherapy delivered a total dose of 54 Gy, with concurrent chemotherapy using 5-FU and leucovorin. nCRT was well tolerated. Due to high-risk features, four cycles of consolidation CapOx chemotherapy were initiated two weeks after completing nCRT. Post-nCRT assessment showed a near-complete MRI response (mrTRG2), with no biopsy performed. The patient underwent anterior inferior resection of the rectum (RRAI), and postoperative pathology revealed a complete tumor response (ypT0N0). Two additional cycles of CapOx were administered postoperatively. The patient remains recurrence-free on follow-up.

Conclusion: Multimodal treatment combining nCRT, TNT, and surgery offers promising outcomes for locally advanced rectal cancer with high-risk features. The tailored approach, aiming for complete pathological response, can lead to improved local control and survival while minimizing recurrence.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, total neoadjuvant therapy, complete response

Acknowledgement: This research was funded by the Horizon Europe Twinning Project STEPUPIORS (Agreement No. 101079217).

Mogućnosti lečenja BRAF negativnog metastatskog melanoma

Marko Marjanović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Nemanja Kolović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Uvod: Prikaz bolesnika sa metastatskim BRAF negativnim melanom.

Prikaz slučaja: Bolesnik starosti 48 godina u momentu postavljanja dijagnoze (1969. godište). Dijagnoza melanoma kože trupa stadijuma IIb je postavljena maja 2017. godine. Na redovnom kontrolnom pregledu nakon 4 godine praćenja se registruje diseminacija bolesti u limfatike pazužne jame. Načinjeno je BRAF testiranje koje govorilo u prilog BRAF negativnog melanoma. Načinjena je disekcija aksile pri kojoj je PH potvrđena dijagnoza, a na CT pregledima se verifikovala i diseminacija u medijastinalne limfne čvorove i nadbubrežnoj žlezdi. Uvedena je imunoterapija Nivolumabom juna 2021. godine i istu je bolesnik primao do novembra 2023. godine, ukupno 31 terapija. Najbolji postignut efekar lečenja je bio parcijalni odgovor. Nakon toga dolazi do progresije bolesti na pleuru što je PH verifikovano i potvrđena je metastaza BRAF negativnog melanoma. Zatim bolesnik odlazi u privatnu praksu i iz ličnih sredstava prima tri serije terapije sa anti CTLA4 (Ipilimumab) i Nivolumabom, do aprila 2024. godine. U daljem toku dolazi do progresije bolesti u CNS te je sprovedena radiohirurgija. Potom se na kontrolnim CT snimcima registruje dalja progresija bolesti u CNS, nadbubrežnu žlezdu i slezinu, te je ponovljena radihirurgija na metastaze CNS. Bolesnik dalje lečenje nastavlja primenom MEK inhibitora Binimetiniba te se nakon tri serije terapije postiže parcijalan odgovor.

Zaključak: Rezistentnost BRAF negativnog melanoma na imunoterapiju PDL1 inhibirom, može biti prevaziđena kombinovanom terapijom sa anti CTLA4 i anti PDL1 terapijom, kao i MEK inhibitorom.

Ključne reči: metastatski melanoma, BRAF wild tip, imunoterapija, radiohirurgija

Treatment options for BRAF wild type metastatic melanoma

Marko Marjanović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Nemanja Kolović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Introduction: Presentation of a patient with metastatic BRAF wild type metastatic melanoma.

Case report: The patient was 48 years old at the time of diagnosis (born 1969). The diagnosis of stage IIb trunk melanoma of the skin was made in May 2017. At a regular check-up after 4 years of follow-up, disease dissemination in the lymphatics of the axillary region is registered. BRAF testing was done, BRAF wild type. An axilla dissection was performed, during which the diagnosis of PH was confirmed, and dissemination to the mediastinal lymph nodes and the adrenal gland was also verified on CT examinations. Nivolumab immunotherapy was introduced in June 2021 and the patient received it until November 2023, a total of 31 therapies. The best achieved treatment effect was a partial response. After that, there is progression of the disease on the pleura, which is verified by PH and the metastasis of BRAF wild type melanoma is confirmed. Then the patient goes to private practice and receives three series of therapy with anti CTLA4 (Ipilimumab) and Nivolumab from his personal funds, until April 2024. Later on, the disease progressed in the CNS, and radiosurgery was performed. Further progression of the disease in the CNS, adrenal gland and spleen was then registered on control CT scans, and radiosurgery for CNS metastases was repeated. The patient continued treatment with the MEK inhibitor Binimetinib, and after three series of therapy a partial response was achieved.

Conclusion: Resistance of BRAF wild type melanoma to PDL1 inhibitor immunotherapy can be overcome by combined therapy with anti CTLA4 and anti PDL1 therapy, as well as MEK inhibitor.

Keywords: metastatic melanoma, BRAF wild type, immunotherapy, radiosurgery

POVOLJAN ISHOD LEČENJA MONO IMUNOTERAPIJOM METASTATSKOG PLANOCELULARNOG KARCINOMA LARINGSA

Marko Marjanović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Nemanja Kolović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Uvod: Prikaz bolesnika sa metastatskim karcinomom laringsa koji je zbog akutne bubrežne insuficijencije lečen mono terapijom Pembrolizumabom.

Prikaz slučaja: Bolesnik starosti 73 godine u momentu postavljanja dijagnoze (1950. godiste). Dijagnoza metastatskog PDL1 pozitivnog karcinoma laringsa je postavljena pri biopsiji tumorske promene novembra 2023. godine. Zbog sumnje na postojanje metastaze u plućnom parenhimu je načinjena videoasistirana torakoskopija kojom je PH verifikovana metastaza

planocelularnog karcinoma laringsa. Lečenje u prvoj liniji metastatske bolesti je započeto imunohemioterapijom po protokolu 5FU/CDDP/Pembrolizumab (lek iz donacije) obzirom na CPS vrednost 10. Nakon primenjene prve serije terapije dolazi do razvoja akutne bubrežne insuficijencije gradusa III. S obzirom na bubrežnu insuficijenciju koja je apsolutni isključni kriterijum za primenu Cisplatine po Galski kriterijumima ista je isključena, te je lečenje nastavljeno imunoterapijom Pembrolizumabom. U dosadanjem toku lečenja, bolesnik je primio ukupno deset serija imunoterpije, a najbolji postignuti odgovor je parcijalna regresija.

Zaključak: Protokol za lečenje metastatskog skvamoznog carcinoma glave i vrata preporučuje kombinovani tretman imunohemioterapijom bez obzira na vrednost CPS skora. Pridružene bolesti i komplikacije hemioterapije koja je indukovala bubrežnu insuficijenciju uslovljavaju dalje lečenje mono imunoterapijom.

Ključne reči: skvamozni karcinom glave i vrata, imunoterapija, bubrežna insuficijencija

FAVORABLE OUTCOME OF TREATMENT WITH MONO IMMUNOTHERAPY OF METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LARYNX

Marko Marjanović[1], **Borislava Nikolin**[1,2], **Nemanja Kolović**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine; [2] Medicinski fakultet Novi Sad

Introduction: Report of a patient with metastatic cancer of the larynx who was treated with Pembrolizumab monotherapy due to acute renal failure.

Case report: The patient was 73 years old at the time of diagnosis (born 1950). The diagnosis of metastatic PDL1 positive cancer of the larynx was made at the biopsy of the tumor in November 2023. Due to the suspicion of the existence of metastasis in the lung, a video-assisted thoracoscopy was performed by which PH verified the metastasis of squamous cell carcinoma of the larynx. Treatment in the first line of metastatic disease was started with immunochemotherapy according to the 5FU/CDDP/Pembrolizumab protocol (drug from donation) considering the CPS value of 10. After the first series of therapy, grade III acute renal failure developed. Considering renal insufficiency, which is an absolute exclusion criterion for the use of Cisplatin according to the Gallic criteria, it was excluded, and the treatment was continued with Pembrolizumab immunotherapy. The patient received a total of ten series of immunotherapy, till now, and the best achieved response was partial regression.

Conclusion: The protocol for the treatment of metastatic squamous carcinoma of the head and neck recommends combined treatment with immunochemotherapy regardless of the value of the CPS score. Associated diseases and complications of chemotherapy that induced renal insufficiency require further treatment with mono immunotherapy.

Keywords: metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, immunotherapy, renal insufficiency

PRIMARY UNDIFFERENTIATED PLEOMORPHIC SARCOMA OF THE MALE BREAST: A CASE REPORT

Mastilović Milica[1], **Stankov Maja**[1,2], **Borislava Nikolin**[2,3], **Prvulović-Bunović Nataša**[2,4]

[1] Radiology Center, University Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia; [2] Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia; [3] Clinic for Internal Oncology, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia; [4] Diagnostic Imaging Center, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

Introduction: The primary male breast sarcoma is extremely rare non-epithelial tumor originating from connective tissue. It represents a heterogeneous group with several distinct subtypes, including undifferentiated pleomorphic sarcoma. This type of sarcoma represents 5% of sarcomas of all localizations, and in the breast, it is encountered rarely. In this paper, we will present a case of a male patient with undifferentiated pleomorphic sarcoma of the breast, emphasizing imaging findings.

Case report: A male patient, 65 years old, is referred to a surgeon because of the change in the left breast. Clinical examination revealed palpable tumor change, 10cm in size, in the upper quadrants of the left breast and the palpable lymph nodes of 2cm in size in the ipsilateral axilla. Mammographically, the change was located in the upper quadrants and was presented as a hyperdense, inhomogeneous shadow, dimensions 70x90mm, with clear margins, classified as BI-RADS 5. At the same time, ultrasonographically enlarged lymph nodes were detected in the ipsilateral axilla. Percutaneous biopsy of the change was indicated, and histopathological findings showed undifferentiated pleomorphic sarcoma. After that, the breast amputation and partial resection of m.pectoralis major and axilla were performed, which confirmed the previous diagnosis.

Conclusion: Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the breast is an extremely rare subtype of sarcoma, especially in the male population,

and represents a diagnostic challenge. Adequate radiological diagnosis leads to timely histopathological diagnosis, which is important for the initiation of adequate treatment and affects the outcome of the disease.

Keywords: male breast, sarcoma, mammography, imaging, BI RADS

Retka metastaza karcinoma dojke

Marina Petronijevic, Rawnaq Mihajlović, Teodora Ranković

Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Centar za internističku onkologiju

Uvod: Karcinom dojke je najčešći karcinom kod žena i jedan od vodećih uzroka smrti od malignih bolesti. Karcinom dojke najčešće metastazira u kosti, pluća, centralni nervni sistem i jetru. Metastaze u gastrointestinalni trakt su jako retke.

Prikaz slučaja: Bolesnica, starosti 70 godina, sa dijagnozom sekundarne infiltracije primarnog malignog tumora dojke. Lekar koji je pregledao bolesnicu dobio je podatak da je pre dva meseca imala bol duž desne noge, kada je učinjen MSCT grudnog koša, abdomena i male karlice na kojem su opisane difuzne metastaze na kostima, patološka fraktura desne pubične kosti, zadebljan zid rektosigmoidnog prelaza. Urađena je kolonoskopija, a patohistološki nalaz je potvrdio malignitet kolona, a daljim pregledom, uključujući imunohistohemijsku analizu, potvrđena je dijagnoza metastatskog karcinoma dojke u sigmoidni kolon. Multidisciplinarni onkološki tim predložio je palijativnu zračnu terapiju uz hemio i biološku terapiju (taksani, pertuzumab i trastuzumab).

Zaključak: Kod bolesnice sa ranije postavljenom dijagnozom karcinoma dojke, sa simptomatologijom krvi u stolici ili prisutnom malokrvnošću treba misliti i na mogućnost pojave metastaza karcinoma dojke u debelo crevo, pri čemu treba imati na umu da prisustvo udaljenih metastaza u GIT-u obično izaziva nespecifične simptome i znake, što znatno otežava postavljanje dijagnoze i naknadno pogoršava prognozu bolesti.

Ključne reči: karcinom dojke, udaljene metastaze, metastaza u kolon

Metastases from breast cancer to uncommon sites

Marina Petronijevic, Rawnaq Mihajlović, Teodora Ranković

Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Centar za internističku onkologiju

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in women and one of the leading causes of death from malignant diseases. The most frequent sites of metastases from breast cancer are bones, lungs, the central nervous system, the liver and soft tissue. Metastases in the gastrointestinal tract from breast cancer are extreamely rare.

Case report: Female patient, 70 years old, with a diagnosis of secondary infiltration of a primary malignant breast tumor. The doctor who examined the patient received information that two months ago she had pain along the right leg, when an MSCT of the chest, abdomen and pelvis was performed, which described diffuse bone metastases, a pathological fracture of the right pubic bone, and a thickened wall of the rectosigmoid transition. A colonoscopy was performed, and the pathohistological findings confirmed the malignancy of the colon, and a further examination, including immunohistochemical analysis, confirmed the diagnosis of metastatic breast cancer in the sigmoid colon. The multidisciplinary oncology team suggested palliative radiation therapy along with chemo and biological therapy (taxanes, pertuzumab and trastuzumab).

Conclusion: In a patient with a previously established diagnosis of breast cancer, with symptoms of blood in the stool or present anemia, the possibility of breast cancer metastases to the colon should also be considered, while it should be borne in mind that the presence of distant metastases in the GIT usually causes non-specific symptoms. and signs, which significantly complicates diagnosis and subsequently worsens the prognosis of the disease.

Keywords: breast cancer, distant metastases, colonic metastasis

Diferencijalno dijagnostička dilema između virusnog oboljenja, metastaske bolesti i arteficijalnog oštećenja jetre u toku lečenja karcinoma dojke

Marina Petronijevic, Rawnaq Mihajlović, Teodora Ranković

Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Centar za internističku onkologiju

Uvod: Inhibitori kinaze zavisne od ciklina (CDK 4/6 inhibitori) deluju tako što sprečavaju nastavak ćelijskog ciklusa, indukuju ćelijsko starenje i mogu promovisati uništavanje ćelija karcinoma efektom citotoksičnih T limfocita. Randomizovana klinička ispitivanja su dokazala da CDK4/6 inhibitori u kombinaciji s nekoliko endokrinih agenasa poboljšavaju efikasnost lečenja u odnosu na samostaln primenu blokatora hormonskih receptora. Na osnovu istraživanja i dobijenih rezultata ove kombinacije su odobrene za kliničku upotrebu. Najvažniji predstavnici su: ribociklib, palbociklib, abemaciclib.

U nastavku je predstavljeni CDK 4/6 inhibitori i neželjeni efekti njegove primene. Kombinovani porast vrednosti AST-a i/ili ALT-a zajedno s porastom ukupnog bilirubina, bez holestaze. Ako dođe do porasta vrednosti ALT-a i/ili AST-a > 3 x GRV uz porast ukupnog bilirubina > 2 x GRV bez obzira na početni gradus, potrebno je trajno prekinuti primenu inhibitori kinaze zavisne od ciklina (CDK 4/6 inhibitori).

Prikaz slučaja: Prezentujem pacijentkinju obolelu od metastatske bolesti dojke, starosti 65 godina, kod koje je u toku specifičnog onkološkog lečenja dolazi do porasta transaminaza. Pacijentkinja je upućena na dalje ispitivanje. U daljem toku je učinjena virusologija uz pregled infektologa, EHO i MSCT abdomena i pregled gastroenterologa. Nalazi su bili uredni. Pacijentkinja je u toku prve linije lečenja metastatske bolesti dojke CDK 4/6 inhibitorom.

U daljem toku lečenja su redukovane doze ciljanog leka, što rezultira smanjivanjem markera oštećenja jetre, koji su i dalje bili iznad referentnih vrednosti. Zbog toga je terapija obustavljena, nakon čega dolazi do normalizacije hepatograma.

Zaključak: Smanjenja doze zbog neželjenih efekata, bez obzira na uzrok verifikovano je kod 37,3 % pacijentkinja u ispitivanjima (MONALEESA-2, NSAI podgrupa u MONALEESA-7 i MONALEESA-3), dok je trajni prekid lečenja zabeležen kod 7,0 % pacijentkinja koje su lečene CDK 4/6 inhibitorom.

Ključne reči: karcinom dojke, CDK 4/6 inhibitori, hepatotoksičnost

Introduction: Cyclin-dependent kinase inhibitors (CDK 4/6 inhibitors) work by preventing cell cycle resumption, induce cellular senescence, and may promote cancer cell destruction by the effect of cytotoxic T lymphocytes. Randomized clinical trials have proven that CDK4/6 inhibitors in combination with several endocrine agents improve the effectiveness of treatment compared to the independent use of hormone receptor blockers. Based on research and the results obtained, these

combinations are approved for clinical use. The most important representatives are: ribociclib, palbociclib abemaciclib.

CDK 4/6 inhibitors and side effects of their use are presented below. Combined increase in AST and/or ALT values together with increase in total bilirubin, without cholestasis. If there is an increase in the value of ALT and/or AST > 3 x URV with an increase in total bilirubin > 2 x URV regardless of the initial grade, it is necessary to permanently stop the use of Cyclin-dependent kinase inhibitors (CDK 4/6 inhibitors).

Case report: I am presenting a 65-year-old female patient with metastatic breast disease who, during specific oncological treatment, has an increased transaminases values . The patient was referred for further examination. In the further course, virology was performed with an examination by an infectious disease specialist, ultrasound and MSCT of the abdomen and an examination by a gastroenterologist. The findings were neat. The patient is undergoing first-line treatment for metastatic breast disease with a CDK 4/6 inhibitor.

In the further course of treatment, the doses of the targeted drug were reduced, which resulted in a decrease in markers of liver damage, which were still above the reference values. Because of this, the therapy was stopped, after which the hepatogram normalized.

Conclusion: Dose reductions due to side effects, regardless of the cause, were verified in 37.3% of patients in trials (MONALEESA-2, NSAI subgroup in MONALEESA-7 and MONALEESA-3), while permanent discontinuation of treatment was recorded in 7.0% of patients who were treated with a CDK 4/6 inhibitor.

Keywords: breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, hepatotoxic effect

KOŽNE METASTAZE KARCINOMA REKTUMA: PRIKAZ SLUČAJA

Maja Milivojević[1], Miljana Džunić[1], Marija Jevtić[1], Jelena Pavlović[1], Jovana Mitrovski[1], Dragana Ševo[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Klinika za Onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, katedra za onkologiju.

Uvod: Uobičajena metastatska mesta kolorektalnog karcinoma su jetra i pluća. Kožne metastaze karcinoma rektuma su retka pojava i javljaju se kod manje od 4% svih pacijenata sa ovom bolešću. Uglavnom se pojavljuju nekoliko godina nakon dijagnoze ili resekcije primarnog tumora.

Prikaz slučaja: Prikazali smo pacijenta starog 65 godina sa kožnim metastazama karcinoma rektuma. Pacijentu je 2020. godine dijagnostikovan adenokarcinom rektuma nakon biopsije neoplastične infiltrativne promene rektuma, radiološki stadiran kao cT3 N2 MRF+ na MR male karlice. Sprovedena je neoadjuvantna hemioradioterapije, nakon koje je načinjena amputacija rektuma po Milesu i nastavljena adjuvantna terapija sa Capecitabinom. Nakon godinu dana praćenja, verifikovan recidiv tumora rektuma sa ingvinalnom limfonodomegalijom. Nastavljeno lečenje sistemskom terapijom po CAPOX+ bevacizumab režimu u IV ciklusa. Usled progresije bolesti (pojave metastaza u plućima uz uvećanje konglomerata limfnih nodusa ingvinalno) lečenje nastavljeno po FOLFIRI režimu u XII ciklusa. Sprovedena palijativna zračna terapija konglomerata limfnih nodusa ingvinalno obostrano. U toku radioterapije dolazi do pojave promena na koži sa prvom sumnjom na radiodermatitis. Pubično , u genitalnoj regiji i u predelu perineuma javljaju se brojne pojedinačne i grupisane papulo-nodularne promene kao i znaci iritacije kože skrotuma. Načinjena je biopsija isečka kože sa mesta promena. Patohistološki u dermu je potvrđeno prisustvo metastaza umerenodiferentovanog kolorektalnog adenokarcinoma (IHH tumorskih ćelija: CK20+,CDX2+,Vilin+) . U toku je primena IV ciklusa terapije- tbl.Lonsurf. Nakon ordiniranog III ciklusa pokazuje stabilnu bolest na visceralnim organima. Promene na koži u blagoj regresiji.

Zaključak: Kožne metastaze karcinoma rektuma mogu se pomešati sa promenama druge etiologije , zato je potreban oprez lekara u pogledu rane dijagnostike metastaza.

Ključne reči: karcinom rektuma, kožne metastaze

Cutaneous metastases of rectal carcinoma: case report

Maja Milivojević[1], Miljana Džunić[1], Marija Jevtić[1], Jelena Pavlović[1], Jovana Mitrovski[1], Dragana Ševo[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Clinic for Oncology, University Clinical Center Niš; [2] Faculty of Medicine, University of Niš, Department of Oncology.

Introduction: Cutaneous metastases from colorectal carcinoma are a rare occurrence, seen in less than 4% of patients. They typically appear several years after the diagnosis or resection of the primary tumor, with the liver and lungs being the most common metastatic sites.

Case Report: We present a case of a 65-year-old patient with cutaneous metastases from rectal carcinoma. The patient was diagnosed with rectal adenocarcinoma in 2020, staged radiologically as cT3 N2 MRF+. Neoadjuvant

chemoradiotherapy was administered, followed by a Miles resection and adjuvant therapy with Capecitabine. After one year of monitoring, a recurrence was confirmed, accompanied by inguinal lymphadenopathy. Treatment was continued with the CAPOX regimen plus bevacizumab for four cycles, but the disease progressed with metastases to the lungs and enlarged lymph nodes.

Subsequently, treatment was switched to the FOLFIRI regimen for twelve cycles, along with palliative radiotherapy for the inguinal lymph nodes. During radiotherapy, the patient developed skin changes initially suspected to be radiodermatitis, characterized by papulo-nodular lesions in the genital region and irritation of the scrotum. A skin biopsy confirmed metastases of moderately differentiated colorectal adenocarcinoma (IHH tumor cells: CK20+, CDX2+, Villin+).

The patient is currently undergoing the fourth cycle of Lonsurf therapy. After the third cycle, the disease remained stable in visceral organs, while skin lesions showed mild regression.

Conclusion: Cutaneous metastases from rectal carcinoma can be mistaken for changes of other etiologies, highlighting the need for caution in the early diagnosis of metastases.

Keywords: rectal carcinoma, cutaneous metastases

RETROPERITONEALNI MALIGNI PERIVASKULARNI EPITELOIDNI TUMOR – PRIKAZ SLUČAJA

Katarina Milojević[1], Aleksandar Dagović[1,3], Danijela Nićiforović[1], Dalibor Jovanović[4], Vesna Stanković[4], Marina Marković[1,2]

[1] Department of medical oncology, University Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia; [2] Department of Internal medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia; [3] Department of medical oncology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia; [4] Department of Pathological Anatomy, University Clinical Center Kragujevac, Serbia

Uvod: Retroperitonealni perivaskularni epiteloidni tumor- PECom je vrlo redak tip tumora porekla mezenhimalnih ćelija koji se u 80% slučajeva javlja kod mlađih žena i najčešće je lokalizovan u uterusu, GIT-u, bubregu.

Prikaz slučaja: muškarac, 74 godina, pušač, od komorbiditeta HTA i HOBP, hospitalizovan zbog egzacerbacije ranije dijagnostikovanog HOBP-a. U sklopu evaluacije bolesti učinjen je ultrazvuk abdomena koji pokazuje

tumorsku formaciju u gornjem abdomenu retroperitonealno dijametra 68x66mm. Učinjen MSCT abdomena na kome se opisuje u prednjem subhepatičnom recesusu lobulirana promena 40x70x70 mm koja pokazuje difuzno PKPD. Masa je dorzalno u kontaktu sa prednjim zidom antruma i pilorusa želudca. Po završenom internističkom lečenju pacijent preveden na odeljenje hirurgije radi operativnog lečenja dijagnostikovane promene. Učinjena laparotomija i ekscizija tumorske promene sa želudcem i materijal postal na Ph analizu. Dobijeni Ph nalaz koji je išao u prilog GIST-a je zahtevao dodatnu imunohistohemijsku analizu. Definitvna dijagnoza je postavljena nakon histološke i imunohistohemijske obrade resekovanog tumora kojom je viđeno da su tumorske ćelije epiteloidnog izgleda, svetle eozinofilne granulirane citoplazme i eksprimiraju melan-A, HMB-45, vimentin, desmin i fokalno SMA i tom prilikom je potvrđeno da se radi o PEComu. Pacijent je nakon toga prikazan Konzilijumu za digestivni trakt koji donosi odluku o daljim redovnim kontrolama na kojima se pacijent i danas nalazi.

Zaključak: PEComa je redak tip tumora koji se uglavnom sasvim slučajno dijagnostikuje. Terapijski modalitet izbora koji je zasnovan samo na maloj seriji slučajeva je i dalje radikalna hirurška resekcija obzirom da se radi o radio i hemio rezistentnom tipu tumora. mTOR inhibitori bi mogli da budu terapija izbora za neresektabilni PEComa ali to zahteva dodatna klinička istraživanja i njihovu primenu u adjuvantnom i neoadjuvantnom setingu.

Ključne reči: PEComa, perivaskularni epiteloidni tumor, histopatologija, imunohistohemija, redak retroperitonealni tumor

Značaj upotrebe checkpoint inhibitora u terapiji NSCLC kod pacijenta sa T-ćelijskim limfomom- prikaz slučaja

Katarina Milojević[1], Aleksandar Dagović[1,3], Danijela Nićiforović[1], Dalibor Jovanović[5], Dragica Pavlović[4], Dragana Papić[4], Marina Marković[1,2]

[1] Department of medical oncology, University Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia; [2] Department of Internal medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia; [3] Department of medical oncology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia; [4] Department of Genetics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia; [5] Department of Pathological Anatomy, University Clinical Center Kragujevac, Serbia

Uvod: Mycosis fungoides (MF) je najčešći tip kožnog T-ćelijskog limfoma sa incidencom 6/1 000 000, prevalencom javljanja kod muškaraca starijih

od 50 godina I čini 4% svih Non-Hodgkin limfoma. Potiče od perifernih epidermotropnih T ćelija koje eksprimiraju T-ćelijski receptor (TCR) I CD4+ imunofenotip, a klinički se manifestuje u vidu ertematoznih promena sa ulceracijama I izraženim pruritusom, a zavisno od stadijuma bolesti mogu zahvatiti I preko 80% kože. Ranije studije su pokazale povezanost MF sa hematološkim malignitetima, a skorije studije ukazuju I na povezanost sa solidnim tumorima (pluća, debelog creva I bešike).

Prikaz slučaja: muškarac, starosti 78 godina, se inicijalno javio dermatologu zbog erozivnih promena po vratu I rukama. Učinjena biopsija kože I, obzirom na patohistološki viđenu hiperplaziju I akantozu uz prisustvo Pautrijerovih mikroapscesa, verifikovan mycosis fungoides. Ordinirana fototerapija, antibiotska i kortikosteroidna terapija na koju dolazi do delimične remisije promena. Godinu dana kasnije u toku ispitivanja upornog kašlja učinjen MSCT grudnog koša na kome se opisuje promena u donjem levom lobusu pluća (28x13mm). Učinjena atipična resekcija pluća I tom prilikom dobijen PH nalaz -Adenokarcinom pluća (PD-L1-60%). Započeto lečenje checkpoint inhibitorom (ICPi)- Pembrolizumab 200mg Q3W koje pacijent podnosi bez ispoljene toksičnosti. Do sada ordinirano ukupno 9 ciklusa, na kontrolnom MSCT-u nema znakova recidiva, dok su promene po koži u značajnoj regresiji sa mestimično prisutnim ožiljnim promenama. S obzirom na odgovor na primenjenu terapiju pacijent nastavlja lečenje po istom protokolu.

Zaključak: S obzirom na visoku incidencu sekundarnih maligniteta kod pacijenata sa T- ćelijskim limfomom, a imajući u vidu dostpunu adekvatnu terapiju , treba misliti na ovaj tip tumora jer je pravovremena dijagnostika osnov uspeha lečenja.

Ključne reči: NSCLC, Pembrolizumab, mycosis fungoides, T-ćelijski limfom

PRIKAZ SLUČAJA BOLESNICE SA DUPLEX KARCINOMOM DOJKE I JAJNIKA

Ivana Mitić[1], Irena Conić[1,2], Ana Cvetanović[1,2], Ilinka Todorovska[1], Ivan Petković[1,2]

[1] Klinika za Onkologiju UKC Niš, Srbija; [2] Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

Uvod: Prikaz slučaja pacijentkinje sa karcinomom dojke i jajnika, koja je trenutno na terapiji etopozidom.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja je operisala karcinom leve dojke 2003. godine, koji je bio ductalni invazivni, pT2N0(0/15), estrogen i progesteron re-

ceptor negativan. Pacijentkinja se lečila radikalnom operacijom i adjuvantnom hemioradioterapijom u vidu VI ciklusa po CAF protokolu (Ciklofosfamid, Doxorubicin i 5-FU).

2021. pacijentkinja je lečila i karcinom desne dojke koji je bio ductulo-lobularni invasivni, pT1N0(0/15), ER5+, PR0 i HER20. Nakon operacije pacijentkinja je primila adjuvantnu hemioterapiju u vidu 12 aplikacija Paclitaxela po qw režimu.

Na MSCT male karlice 2022.uočava se promena na levom jajniku veličine 60x97mm. Izvršena je eksplorativna laparotomija abdomena sa biopsijom levog jajnika. Patohistološka dijagnoza pokazala je da se radi o svetloćelijskom karcinomu jajnika. Nakon toga je pacijentkinja primila VI ciklusa hemioterapije po Paclitaxel/Carboplatin režimu. Na UZ abomena utvrdjena je parcijalna remisija. Pokušano je ponovo sa relaparotomijom abdomena i uzimanjem materijala, ali se zbog masivnih priraslica od biopsije odustalo. Nakon toga je pacijentkinja primila još III ciklusa Paclitaxel/Carboplatin hemioterapije. Poslednji ciklus je bio inkompletan zbog alergijske reakcije na Carboplatin. Pacijenkinji je uključen režim hemioterapije Doxorubicin/Ciklofosfamid, koji je pacijentkinja primila u V ciklusa. Zbog progresije 2023, prebačena je na režim mono Gemcitabin. Na koji je posle VI ciklusa progredirala 2024. Trenutno je na terapiji Etopozidom, koji dobro podnosi. Ponovno sagledavanje biće na Konzilijumu nakon III ciklusa terapije.

Zaključak: Pacijentkinja je primila tri linije hemioterapije za karcinom jajnika i trenutno je na četvrtoj. Uprkos jakoj hemioterapiji prikazano je da je svetloćelijski karcinom jajnika jako hemiorezistentan.

Ključne reči: svetloćelijski karcinom jajnika, duplex karcinom, hemiorezistentan tumor.

Case report of a patient with duplex carcinoma of the breast and ovary

Ivana Mitić[1], **Irena Conić**[1,2], **Ana Cvetanović**[1,2], **Ilinka Todorovska**[1], **Ivan Petković**[1,2]

[1] Oncology Clinic, Clinical Center Nis, Nis, Serbia; [2] University of Nis, Faculty of Medicine, Nis, Serbia

Introduction: Case report of a patient with breast and ovarian cancer, who is currently being treated with etoposide.

Case report: The patient detected breast cancer in the left breast and underwent radical surgery in 2003, cancer was ductal invasive, pT2N0(0/15), ER0 and PR0. The patient was treated with radical surgery and adjuvant

chemoradiotherapy in the form of six cycles of Cyclophosphamide, Doxorubicin, and 5-FU protocol.

In 2021. the patient also treated ductal-lobular invasive carcinoma of the right breast, pT1N0(0/15), ER5+, PR0, and HER20, the patient also received adjuvant chemotherapy in the form of 12 applications of Paclitaxel in qw regimen.

On the pelvic MSCT in 2022, a tumor was observed on the left ovary. An operation biopsy confirmed a diagnosis of clear cell carcinoma of the ovary. After that, the patient received six cycles of chemotherapy according to the Paclitaxel/Carboplatin regimen. Partial remission was detected. Abdominal relaparotomy and material collection were attempted again, but the biopsy couldn't be performed due to the presence of massive adhesions. After that, the patient continued the same regimen for three more cycles. The last cycle was incomplete due to an allergic reaction to Carboplatin. The patient then received a Doxorubicin/Cyclophosphamide chemotherapy regimen, but she progressed after five cycles, so she was switched to a mono Gemcitabine regimen. She progressed in 2024. and now she is currently on Etoposide therapy. Re-evaluation will be performed after the 3rd cycle of treatment.

Conclusion: The patient received three lines of chemotherapy for ovarian cancer and is currently on the fourth. Despite heavy chemotherapy, clear-cell ovarian cancer is highly chemoresistant.

Keywords: clear cell carcinoma of the ovary, duplex carcinoma, chemoresistant tumor.

PRIKAZ PACIJENTA SA KOŽNIM MELANOMOM U TREĆEM KLINIČKOM STADIJUMU LEČENOG ADJUVANTNOM TERAPIJOM PEMBROLIZUMABOM – TROGODIŠNJE PRAĆENJE

Jovana Mitrovski[1,2], **Jelena Pavlović**[1], **Mirjana Todorović Mitić**[1], **Maja Milivojević**[1], **Ana Cvetanović**[1,2], **Ivan Petković**[1,2]

[1] Klinika za Onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, katedra za onkologiju

Uvod: Pacijenti u trećem kliničkom stadijumu resektabilnog melanoma imaju visok rizik za relaps bolesti. U adjuvantnom pristupu neresektabilnog lokalno uznapredovalog melanoma inhibitori kontrolnih tačaka (anti PD-1) i ciljana terapija (BRAF/MEK inhibitorima) se pokazala efikasnom u odlaganju relapsa bolesti u III kliničkom stadijumu.

Prikaz slučaja: Prikazali smo pacijentkinju starosti 32 godine čiji je otac bolovao od metastatskog melanoma kože. Pacijentkinja se marta 2022. g. zbog pigmentne promene kože lumbalne regije javila dermatologu. Maja 2022. g. ekcizijom promene, patohistološki potvrđeno da se radi o melanomu kože nodularnog/supeficijalnog rasta debljine 4 mm sa prisutnom ulceracijom. Rekscizijom i biopsijom limfnog čvora stražara, nije verifikovana zahvaćenost limfnih žlezda, ali su CT pregledom celog tela dokazane uvećane limfne žlezde u levoj preponskoj regiji. Jula 2022.g. disekcijom leve preponske jame je patohistološki verifikovano prisustvo metastaza melanoma u 1 od 11 ektipriranih limfnih žlezdi. Ponovljenim CT pregledima nema znakova za diseminaciju osnovne bolesti, te je zaključeno da se radi o trećem kliničkom stadijumu (IIIC) melanoma kože koji je BRAF mutiran. Pacijentkinja je započela sa adjuvantnom imunoterapijom Pembrolizumabom iz programa donacije. Od novembra 2022. do novembra 2023. pacijentkinja je primila ukupno 8 ciklusa terapije. Nakon adjuvante terapije započet režim aktivnog praćenja u tromesečnim intervalima. Poslednji kontrolni pregled oktobra 2024.g ukazuje da nema znakova relapsa bolesti, pacijentkinja je bez subjektivnih tegoba.

Zaključak: Efikasnost anti PD-1 terapije u smanjivanju rizika od relapsa kod pacijenata sa melanomom kože u IIIC kliničkom stadijumu, bez obzira na BRAF mutacioni status, je dokazana u nekoliko velikih kliničkih studija, te je ona postala standard lečenja i u adjuvantnom pristupu.

Ključne reči: melanoma, adjuvantna terapija, pembrolizumab, imunoterapija, anti PD-1.

Značaj rane dijagnoze i adekvatnog lečenja Pembrolizumabom indukovanog mikroskopskog kolitisa – Prikaz slučaja

Danijela Nićiforović[1], Katarina Milojevic[1], Marina Marković[1,3], Dragica Pavlovic[2], Dragana Papic[2]

[1] Centar za internističku onkologiju, Univerzitetski Klinički Centar Kragujevac; [2] Katedra za genetiku, Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu. [3] Katedra za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu.

Uvod: Pembrolizumab, svoj terapijski učinak u karcinomu pluća ostvaruje vezivanjem za receptor programirane ćelijske smrti – 1 (*engl. PD-1-programmed cell death protein 1*) i blokira njegovu interakciju sa ligandima

PD-L1 i PD-L2 (1). Incidenca imunoposredovanog kolitisa se kreće oko 1-25% u zavisnosti od tipa inhibitora imunoloških kontrolnih tačaka (*engl. ICPi - Immune Checkpoint Inhibitor*), razvija se unutar 6-8 nedelja od započinjanja lečenja, ali se može javiti i do 3 meseca od završetka terapije (2). Mikroskopski kolitis je prisutan u 12% slučajeva kolitisa indukovanog ICPi (3), (5).

Prikaz slučaja: Prikazujemo 45-godišnju pacijentkinju sa metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća, koja je nakon ordiniranog sedmog Pembrolizumaba razvila imunoposredovani kolitis gradusa 2 sa 4-6 tečnih stolica dnevno.

Dijagnozu imunoposredovanog kolitisa smo postavili tako što smo isključili infekciju i inflamatornu bolest creva. Analiza stolice na različite infektivne agense je bila negativna. U laboratorijskim nalazima nije bilo značajnih odstupanja osim hipokalemije. Makroskopski nalaz kolonoskopije naše pacijentkinje je bio normalan, ali se mikroskopski radilo o autoimunom kolitisu – stroma edematozna, prožeta zapaljenskim infiltratom koga čine limfociti, plazmociti i retki eozinofili. U lečenju naše pacijentkinje vodili smo se ESMO preporukama: primenom kortikosteroidne terapije - prednizolon u dozi od 1 mg/kg i ostale suportivne terapije (4). Zbog dobrog kliničkog odgovora na primenjeno lečenje, pacijentkinja je lečena postepenim smanjenjem doze steroida per os najmanje 4 do 6 nedelja uz gastroprotektive. Pacijentkinja trenutno bez tegoba, ima normalne laboratorijske i kliničke nalaze i nastavlja lečenje petnaestim Pembrolizumabom. Kontrolni MSCT pregled grudnog koša pokazao je imunostabilnu bolest.

Zaključak: Naš prikaz slučaja ističe važnost ranog prepoznavanja i lečenja mikroskopskog kolitisa kako bi se sprečile ozbiljnije forme kolitisa i zbog toga trajni prekid lečenja inhibitorima imunskih kontrolnih tačaka i pored dobrog terapijskog odgovora.

Ključne reči: Imunoterapijom posredovani neželjeni događaji, inhibitori imunoloških kontrolnih tačaka, kolitis, pembrolizumab, nesitnoćelijski karcinom pluća.

Immune-related Adverse Events - The importance of early diagnosis and treatment of Pembrolizumab induced microscopic colitis: A Case Report

Danijela Nićiforović[1], Katarina Milojevic[1], Marina Marković[1,3], Dragica Pavlovic[2], Dragana Papic[2]

[1] Center for Internal Oncology, University Clinical Center Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia; [2] Department of Genetics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, 69 Svetozar Markovic Street, 34000

Kragujevac, Serbia; [3] Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

Introduction: Pembrolizumab targets the programmed cell death protein 1 receptor of lymphocytes in lung cancer treatment (1). One of immune-related adverse events (irAEs) is Immune check point inhibitors (ICIs) - induced colitis (CIC), which usually develops 6-8 weeks after ICI initiation (2). Microscopic colitis is present in 12% of CIC cases (3), (5).

Case Presentation: We described a 45-year-old female patient with metastatic Non Small Cell lung cancer, who developed grade 2 colitis with 4-6 liquid stools per day, after the seventh cycle of pembrolizumab.

We made the diagnosis of CIC by ruling out infection, Inflamatory Bowel disease, and tumor metastasis. Stool analysis for various infectious agents was negative. There were no significant deviations in the blood tests except for hypokalemia. The macroscopic examination of our patient's colonoscopy was normal, but microscopically it was autoimmune colitis. In the treatment of our patient, we were guided by Esmo recommendations (4), so treatment involved the use of corticosteroid therapy such as prednisolone at a dose of 1 mg/kg. Due to the improvement of clinical symptoms, the patient was treated with gradual tapering of steroids per os for at least 4 to 6 weeks with gastroprotective therapy. The patient is currently free of complaints, has normal laboratory and clinical findings, and continues treatment with the fifteenth cycle of pembrolizumab. The latest chest scan has shown immunostable disease**.**

Conclusion: Our case highlights the importance of early recognition of microscopic CIC and appropriate intervention in order to prevent permanent interruption of treatment with ICI, as well as prevention of colitis complications.

Keywords: Immune-related Adverse Events, Immune Checkpoint Inhibitors, Check point Inhibitor Induced Colitis, Pembrolizumab, Non-Small Cell Lung Carcinoma

Reference:

1. Lugowska I, Misale S, Califano R, et al. Esmo Handbook of targeted therapies and precision. ESMO Press 2022; 10: 124-125.
2. Schneider, BJ, Naidoo J, Santomasso BD et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J. Clin. Oncol. 2021; 39: 4073–4126.
3. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor related colitis. Inflamm Bowel Dis 2018; 24: 1695–1705.

4. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Annals of Oncology 2022; 33: 1224-1225.
5. Tang L, Wang J, Lin N, Zhou Y, He W, Liu J, Ma X. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis: From Mechanism to Management. Front Immunol. 2021; 12: 800879.

LONG-TERM RESPONSE AND FAVORABLE OUTCOME OF TREATMENT OF METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK BY SEQUENCING THERAPY

Borislava Nikolin, Nemanja Kolović; Marko Marjanović

Medical faculty Novi Sad; Institute for oncology Vojvodina

Introduction: Presentation of a patient with metastatic squamous cell carcinoma of the floor of the oral cavity who was treated primarily with chemotherapy and then with immunotherapy in a clinical study with a long-term good therapeutic effect.

Case report: The patient was 58 years old at the time of diagnosis (born 1961). The diagnosis of squamous cell carcinoma of the floor of the oral cavity was made in March 2019 after a biopsy. At the Oncology board, the application of two series of chemotherapy according to the 5-FU/CDDP protocol is indicated, after which the progression of the disease in the lymphatics of the neck and mediastinum is registered on the PET/CT examination. The patient was then included in a clinical study where he was treated with Pembrolizumab immunotherapy. He received a total of 36 series of immunotherapy, and the best response achieved was in the form of a partial regression of the disease. In the further course, he was monitored regularly, after which a local recurrence of the disease occurred, which was operated on, but given the R1 resection. Chemoradiotherapy was indicated, which was fully implemented. Six months after the chemoradiotherapy, complete remission of the disease is registered on control CT examinations.

Conclusion: We can conclude that with a combination of operative treatment, sequencing of chemo/immunotherapy and radiation therapy, we can achieve long-lasting and good responses in previously unpromising carcinoma where six-month survival was discussed.

Keywords: metastatic squamous cell carcinoma of the floor of the oral cavity, therapy sequencing, immunotherapy, chemoradiotherapy

Long-term and favorable outcome of metastatic melanoma treatment

Borislava Nikolin, Nemanja Kolović; Marko Marjanović

Medical faculty Novi Sad; Institute for oncology Vojvodina

Introduction: Report of a patient with metastatic melanoma of the vulva (on CNS) who was treated with radiosurgery and Pembrolizumab immunotherapy during which pneumonitis was suspected, bronchoscopy was performed and lung sarcoidosis was pathohistology proven.

Case report: 49-year-old patient at the time of diagnosis (born 1969). The diagnosis of BRAF wild type, stage IIIc melanoma, of the vulva was confirmed in February 2018. In April 2018, metastases in the CNS were confirmed by MRI examination. The patient was treated with pembrolizumab immunotherapy from May 2018, concurrently radiosurgery for metastatic lesions in the CNS was performed. After receiving 19 series of therapy, the existence of pneumonitis as a complication of immunotherapy was suspected on control CT examinations, although subjectively and by clinical examination there were no symptoms that would indicate the existence of the same. Further diagnostics ruled out pneumonitis and histopathology confirmed the diagnosis of lung sarcoidosis, which was then treated with corticosteroid therapy. Treatment with immunotherapy with Pembolizumab was successfully continued, and after two and a half years from the start of treatment, the patient achieved a complete therapeutic response. Until September 2024, the patient received a total of 76 series of immunotherapy with Pembrolizumab, without adverse events or complications.

Conclusion: Long-term use of immunotherapy with pembrolizumab without side effects led to a clinical and radiological, long-term excellent response in an initially unpromising patient with metastatic melanoma in the CNS despite immunosuppression caused by corticosteroid therapy, which was necessary to apply as part of the treatment of lung sarcoidosis.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, sarcoidosis

Terapijski efekat primene CDK4/6 inhibitora i inhibitora aromataze kod pacijentkinje lečene od karcinoma dojke sa koštanim metastazama

Stela Novak[1], Jelena Perović[1,2], Teodora Urošević[1,2], Đorđe Belić[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Povoljan terapijski odgovor HR+ i HER2 negativnog karcinoma dojke i sinhronih koštanih metastaza kombinacijom CDK4/6 inhibitora iin hibitora aromatazekodpre menopauzalne bolesnice.

Prikaz slučaja: Bolesnica starosti 34 godine se javlja na IOV u januaru 2022. zbog naglo nastale oduzetosti donjih ekstremiteta i UZ viđene promene u desnoj dojci. Bolesnica nema komorbiditete, ni pozitivnu porodičnu anamnezu. Na CT-u grudnog koša i abdomena opisuju se osteolitične lezije i infiltracija desne dojke, bez prisustva visceralnih metastaza, dok se na MR kičmenog stuba evidentiraju metastaze u cervikalnoj i torakalnoj kičmi sa intraspinalnom propagacijom. Potom je načinjena core biopsija promene desne dojke, PH nalaz: CDI G2, LN+, ER 8, PR 8, HER2 0, Ki67 30%. U aprilu 2022. je sprovedena iradijacija cervikalne i torakalne kičme. U nastavku lečenja je indikovana hirurška kastracija, ali obzirom na infiltracijom izazvan deformitet vratne kičme od iste se odustalo, te je sprovedena radioterapijska ablacija. Započela je terapiju po protokolu Ribociklib + Anastrozol u avgustu 2022. Nakon prvog ciklusa je razvila neutropeniju gradusa III, te je redukovana doza. Na prvoj reviziji posle IV ciklusa evidentiran parcijalni terapijski odgovor primarnog tumora i koštanih metastaza. Bolesnica je na poslednjoj kontroli u septembru 2024. nakon XXVI ciklusa aktivno pokretna, a radiološki nalazi ukazuju na dalju regresiju metastatskebo lesti.

Zaključak: Dugotrajna primena CDK4/6 inhibitora i inhibitora aromataze uz minimalne nuspojave dovodi do povoljnog kliničkog i radiološkog odgovora čak i kod incijalno neperspektivnih bolesnica u lečenju HR+, HER2ne gativnog karcinoma dojke sa sinhronim koštanimme tastazama.

Ključne reči: karcinom dojke, koštane metastaze, CDK4/6 inhibitori

THERAPEUTIC EFFECT OF THE USE OF CDK4/6 AND AROMATASE INHIBITORS IN PATIENTS TREATEDST FOR BREAST CANCER WITH BONE METASTASES.

Stela Novak[1], Jelena Perović[1,2], Teodora Urošević[1,2], Đorđe Belić[1]

[1] Oncology Institute of Vojvodina (OIV) in Sremska Kamenica, [2] Faculty of Medicine, University in Novi Sad

Introduction: A positive therapeutic response has been observed in HR+ and HER2-negative breast cancer with synchronous bone metastases through the combination of CDK4/6 and aromatase inhibitors in a premenopausal patient.

Case Presentation: A 34-year-old female patient presented to the OIV in January 2022 due to sudden onset of lower limb paralysis and ultrasound

findings of changes in the right breast. The patient had no comorbidities or positive family history. CT scans of the chest and abdomen revealed osteolytic lesions and infiltration of the right breast, with no evidence of visceral metastases, while MRI of the spine showed metastases in the cervical and thoracic spine with intraspinal propagation. A core biopsy of the right breast lesion was performed, with histopathology results indicating CDI G2, LN+, ER 8, PR 8, HER2 0, Ki67 30%. In April 2022, radiation therapy was conducted for the cervical and thoracic spine. Surgical castration was indicated, but due to the deformity of the cervical spine caused by infiltration, radiotherapy ablation was performed instead. Treatment was initiated following the Ribociclib + Anastrozole protocol in August 2022. After the first cycle, the patient developed grade III neutropenia, leading to a dose reduction. At the first review after the fourth cycle, a partial therapeutic response of the primary tumor and bone metastases was noted. At the last follow-up in September 2024, after twenty-six cycles, the patient was actively mobile, and radiological findings indicated further regression of metastatic disease.

Conclusion: Long-term use of CDK4/6 and aromatase inhibitors, with minimal side effects, leads to favorable clinical and radiological responses even in initially non-viable patients with HR+, HER2-negative breast cancer with synchronous bone metastases.

Keywords: breast cancer, bone metastases, CDK4/6 inhibitors

EWING-OV SARKOM – PRIKAZ SLUČAJA, METASTAZA U MAKSILARNOM I SFENOIDALNOM SINUSU?

Sofija Pantelić, Branka Živković, Dimitrije Đurđević, Slobodan Kutić, Dušan Ristić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS)

Uvod: Ewingov sarkom je drugi najčešći primarni malignitet kostiju kod adolescenata i mladih odraslih i čini manje od 5% svih sarkoma mekog tkiva. Primarne lokalizacije na licu se javljaju u samo 1-4% svih slučajeva, prvenstveno u mandibuli i kalvariji, zahvatanje paranazalnih sinusa je retko.

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 26 godina kod koga je dijagnoza Ewing sarkoma postavljena biopsijom tumorske promene u regiji proksimalnog levog femura aprila 2023. godine. U odsustvu metastatske bolesti dalje lečenje nastavljeno u neoajduvantnom hemioterapijom po VIDE protokolu

kojom je ostvareno 99% nekroze tumora, a potom u postoperativnom pristupu sa hemioterapijom po VAI protokolu. Na kontrolnom PET/CT šest meseci po završenom lečenju registruje se relaps bolesti u regiji leve ilijačne kosti veličine oko 2cm. Odlučeno je da se dalje lečenje sprovede sa radioterapijom (RT). U toku sprovođenja RT dolazi do razvoja neuroloških tegoba uz kliničke znake perifrne lezije n. facialis-a i n.abducens-a uz pojavu diplopija. Na MRI opisana je tumorska promena u regiji maksilarnog sinusa, sfenoidnog sinusa desno koja infiltriše retrofaringealni prostor. Kliničko stanje pacijenta nije omogućavalo izvođenje biopsije, te je odlučeno da se lečenje nastavi sa hemioterapijom po TemIri protokolu. Nakon tri ciklusa hemioterapije dolazi do značajnog kliničkog poboljšanja neurološkog nalaza, uz ostvarenu parcijalnu remisiju promena u maksilarnom i sfenoidalnom sinusu na kontrolnom MRI.

Zaključak: Retka sinonazalna diseminacija bolesti ne treba biti zanemarena prilikom praćenja pacijenata sa Ewingovim sarkomom. Navedeni slučaj pokazuje da pravovremenim i adekvatnim izborom HT je postignut adekvatan klinički odgovor uz simptom benefit.

Ključne reči: Ewing sarkom, VIDE, VAI, TemIri, sinus

EWING'S SARCOMA – A CASE REPORT, METASTASES IN THE MAXILLARY AND SPHENOIDAL SINUS?

Sofija Pantelić, Branka Živković, Dimitrije Đurđević, Slobodan Kutić, Dušan Ristić

Institute of Oncology and Radiology of Serbia (IORS)

Introduction: Ewing's sarcoma is the second most common primary bone malignancy in adolescents and young adults accounting for 5% of all soft tissue sarcomas. Primary localizations on the face occur in only 1-4% of all cases, primarily in the mandible and calvaria; involvement of the paranasal sinuses is rare.

Case report: A 26-year-old patient in whom the diagnosis of Ewing sarcoma was established by biopsy of a tumor change in the region of the left femur. In the absence of metastatic disease, further treatment continued with chemotherapy according to the VIDE and VAI protocol, which achieved 99% tumor necrosis. On control PET/CT, a relapse of the disease in the region of the left iliac bone, measuring about 2 cm, is registered. Treatment was continued using radiotherapy. RT leads to the development of neurological complications, lesions of the facial and abduces nerves with the appearance of diplopia. An MRI scan showed malignant involvement of the maxillary sinus,

sphenoid sinus, and retropharyngal space. The patient's clinical condition did not allow a biopsy to be performed, and it was decided to continue the treatment with chemotherapy according to the TemIri protocol. After three cycles of chemotherapy, there in a significant clinical improvement of the neurological findings, with a partial remission of the changes in control MRI.

Conclusion: Rare sinonasal disease dissemination should not be overlooked in the follow-up of patients with Ewing's sarcoma. The above case shows that with a timely and adequate choice of HT, an adequate clinical response with symptom benefit was achieved.

Keywords: Ewing sarcoma, VIDE, VAI, TemIri, sinus

RADIOTERAPIJOM INDUKOVAN ANGIOSARKOM DOJKE – PRIKAZ SLUČAJA

Saška Pavlović[1], Merima Goran[1,2], Nada Santrač[1,2], Nikola Jeftić[1], Nevena Savković[1], Jovan Raketić[1], Marko Buta[1,2]

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

Uvod: Radioterapijom indukovan angiosarkom dojke predstavlja posledicu postoperativne radioterapije pacijenata obolelih od karcinoma dojke, nakon sprovedene poštedne operacije dojke. Javlja se veoma retko, sa incidencom 7 na 100000 pacijenata, odnosno manje od 1% pacijenata kod kojih je sprovedena poštedna operacija dojke sa radioterapijom. Karakteriše ga veoma agresivan tok i visok stepen recidiva.

Prikaz slučaja: Pacijentkinji je u 51. godini života dijagnostikovan lobularni invazivni karcinom leve dojke, ER+ PR+ HER2-, inicijalnog stadijuma T1N1M0, lokalizovan u gornjem spoljašnjem kvadrantu. Lečena je poštednom operacijom dojke sa disekcijom aksilarnih limfnih nodusa. Postoperativno je sprovedena adjuvantna hemioterapija, hormonska i radioterapija dojke 50Gy / 25f + boost 10Gy. Nakon 69 meseci od radioterapije pacijentkinja je primetila lividnu diskoloraciju sa pojavom ulceracije u predelu spoja spoljašnjih kvadranata leve dojke, promera oko 55mm. Incizionom biopsijom dokazan je angiosarkom, gradusa II. Sprovedena je simpleks mastektomija. U daljem toku bolesti došlo je do pojave lokalnog recidiva u tri navrata, prvi nakon tri meseca od simpleks mastektomije. Devet meseci nakon simpleks mastektomije na CT pregledu su verifikovane koštane metastatske promene u ThI, ThII i Th XII, manubrijumu sternuma i ilijačnim kostima. Ordinriana je hemioterapija MonoADM.

Zaključak: S obzirom na to da je rana klinička prezentacija radioterapijom indukovanog angisarkoma dojke nekarakteristična, najčešće predstavljena kožnom promenom sa diskoloracijom i/ili ulceracijom kože, kao i da je malignitet koji se retko javlja, može predstavljati dijagnostički izazov. Blagovremeno postavljanje dijagnoze i radikalno hirurško lečenje su ključni za poboljšanje ishoda bolesti.

Ključne reči: karcinom dojke, angiosarkom, radioterapija

RADIATION INDUCED BREAST ANGIOSARCOMA – CASE PRESENTATION

Saška Pavlović[1], Merima Goran[1,2], Nada Santrač[1,2], Nikola Jeftić[1], Nevena Savković[1], Jovan Raketić[1], Marko Buta[1,2]

[1] Surgical Oncology Clinic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, 11000 Belgrade, Serbia; [2] Medical School, University of Belgrade, Dr Subotica 8, Belgrade, Serbia

Introduction: Radiation induced breast angiosarcoma is consequence of postoperative radiotherapy in patients with breast cancer, after breast conserving surgery. It has incidence of 7 cases per 100,000 patient years, lesser than 1% of patients treated with breast conserving therapy and radiotherapy. This disease has very aggressive nature and high rates of local and distant relapses.

Case report: A 51-year-old patient was diagnosed with left breast carcinoma, invasive lobular, ER+ PR+ HER2-, initially staged T1N1M0, localized in upper lateral quadrant. She was treated with breast conserving surgery with axillary lymph node dissection. She underwent postoperative radiotherapy 50Gy / 25f + boost 10Gy, and adjuvant chemotherapy and chormono therapy. Sixty nine months after radiotherapy, the patient noticed livid skin discoloration with ulcerations on left breast. It was performed incisional biopsy and diagnosed angiosarcoma, grade II, tumor size was 55mm. She underwent simple mastectomy. She had local recurrence three times, first was 3 months after simplex mastectomy. Nine months after simplex mastectomy She developed bone metastases, which were seen on CT. She received chemotherapy (MonoADM).

Conclusion: Diagnosing and treating of radiation induced breast angiosarcoma can be challenging because it's initial presentation. Early diagnosis and radical surgical intervention are crutical for improving patient outcomes.

Keywords: breast cancer, angiosarcoma, radiotherapy

DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI KOD BOLESNIKA SA PET METAHRONIH PRIMARNIH TUMORA

Jelena Perović[1,2], **Teodora Urošević**[1,2], **Stela Novak**[1], **Aleksandar Đurić**[1,2]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici; [2] Medicinski fakultet Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Multipli primarni tumori predstavljaju pojavu dva ili više nepovezana, histološki različita, tumora koji se mogu javiti istovremeno ili jedan za drugim. Pojava petostrukih karcinoma je ekstremno retka, te ne postoji standardni protokol za njihovo tretiranje.

Prikaz slučaja: Pacijent je 72-godišnji muškarac kojem je u periodu od 14 godina dijagnostikovano 5 primarnih tumora. 2009. urađena je totalna tireoidektomija zbog papilarnog karcinoma štitaste žlezde. 2013. leva pulmektomija zbog skvamocelularnog karcinom pluća. 2018. ekstirpacija melanoma kapilicijuma i njegove kutane metastaze na desnom stopalu. 2021. ekstirpacija bazocelularnog karcinoma leve slepoočnice. U martu 2023. urađena je desna hemikolektomija zbog prethodno kolonoskopski verifikovanog adenokarcinoma cekoascendensa. PH nalaz- Adenocarcinoma intestini coeci G2, PT3N2aM0. Primio adjuvantnu hemioterapiju po Capox protokolu VIII serija do oktobra 2023. kada se na kontrolnom CT pregledu toraksa opisuju novonastale promene u desnom plućnom krilu. S obzirom na bolesnikovu istoriju karcinoma pluća urađen je PET/CT gde se uočavaju promene koje mogu odgovarati sekundarnim depozitima porekla i primarnog plućnog karcinoma i kolorektalnog, kao i nodularne promene u subkutanom tkivu prednjeg trbušnog zida i mezenterijalnom masnom tkivu abdomena i karlice koje odgovaraju sekundarnim depozitima. Uzevši u obzir sve bolesnikove prethodne malignitete indikovana je core biopsija promene u prednjem trbušnom zidu. PH nalaz: metastaza kolorektalnog karcinoma, MSS, RAS mutiran. Indikovano je započinjanje lečenja po protokolu Folfiri/Bevacizumab. Do sada primio XVII serija terapije, postignuta je parcijalna regresija.

Zaključak: Tokom praćenja onkoloških bolesnika, nikada ne treba isključiti mogućnost razvoja novih maligniteta, te je od najvećeg značaja multidisciplniarni pristup-detaljan pregled, adekvatan imiging, PH nalaz, radi određivanja optimalnog terapijskog protokola.

Ključne reči: multipli primarni tumori, petostruki karcinom

Diagnostic challenges in patients with five metachronous primary tumors

Jelena Perović[1,2], **Teodora Urošević**[1,2], **Stela Novak**[1], **Aleksandar Đurić**[1,2]

[1] Oncology Institute of Vojvodina; [2] Medical faculty-University of Novi Sad

Introduction: Multiple primary tumors represent the occurrence of two or more unrelated, histologically distinct tumors that can appear simultaneously or sequentially. The occurrence of quintuple carcinomas is extremely rare, and there is no standard protocol for their treatment

Case Presentation: A 72-year-old man developed five primary tumors over 14 years. In 2009, he underwent a total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. In 2013, he had a left pneumonectomy due to squamous cell lung carcinoma. In 2018, melanoma of the scalp and a metastasis on the right foot were excised. In 2021, basal cell carcinoma from the left temple was removed. In March 2023, he underwent a right hemicolectomy for adenocarcinoma of the cecum (Pathology: G2, PT3N2aM0) and completed 8 cycles of adjuvant chemotherapy (Capox protocol) by October 2023. A follow-up CT revealed new right lung lesions. PET/CT showed possible secondary deposits from both lung carcinoma and colorectal cancer, along with nodular lesions in the abdominal wall and mesenteric fat. A core biopsy confirmed metastasis of colorectal cancer (MSS, RAS mutated). Folfiri/Bevacizumab protocol was initiated, and the patient completed 18 cycles with partial regression.

Conclusion: During the follow-up of oncology patients, the possibility of developing new malignancies should never be ruled out. Therefore, a multidisciplinary approach is of utmost importance, including a detailed examination, adequate imaging, and histopathological findings to determine the optimal therapeutic protocol.

Keywords: multiple primary tumors, quintuple carcinoma

Raritetna metastaza lobularnog karcinoma dojke u slepo crevo – prikaz slučaja

Marina Petronijević[1], **Nevena Ranđelović**[1], **Jelena Lučić**[1], **Marija Spasojević**[2]

[1] Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Centar za internističku onkologiju; [2] Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Služba za patohistološku dijagnostiku

Uvod: Metastaze lobularnog karcinoma dojke se najčešće javljaju na nivou pluća, jetre, kostiju i mozga, dok su metastatske lezije na nivou ga-

strointestinalnog trakta retkost sa učestalošću od 1-3%. U gastrointestinalnom traktu, najčešća metastatska mesta su želudac I tanko crevo, dok su metastaze u apendiksu veoma retke.

Prikaz slučaja: Prikazujem pacijentkinju, starosti 60. godina, sa medicinskom istorijom desne parcijalne resekcije i aksilarne disekcije nakon lobularnog karcinoma 2013. godine. Primarni tumor je klasifikovan kao invazivni lobularni karcinom, pozitivan na estrogenski i progesteronski receptor. Imunohistohemijski markeri su pokazali da je karcinom c-erbB-2 (HER2/neu) negativan. Lečena je hemioterapijskom kombinacijom fluorouracila, doksorubicina I ciklofosfamida tokom šest ciklusa uz postoperativnu zračnu terapiju. U daljem toku pacijentkinja je samoinicijativno odbila hormonsku terapiju. Bila je podvrgnuta redovnim kliničkim i radiološkim pregledima do januara 2023. godine sa negativnim nalazima. U martu 2023. godine pacijntkinja se javlja sa tegobama u vidu povišene telesne temperature I bolova u stomaku. Ultrazvukom I MSCT pregledom se potvrđuje apendiks AP dijametra do 10mm sa okolnim masnim tkivom povišene ehogenosti. Operisana je pod pretpostavkom akutnog zapaljenja slepog creva. Međutim, rezultati patohistološke analize bili su u skladu sa metastatskim lobularnim karcinomom dojke. Imunohistohemijski analize su bile pozitivne na cytokeratin 7, estrogen I progesterone, a negativne na Her2, CDX2 i CK20. Posle operacije lečena je CDK4/6 inhibitorom u kombinaciji sa inhibitorom aromataze.

Zaključak: Pacijenti sa istorijom karcinoma dojke koji pokazuju gastrointestinalnu simptomatologiju, čak i kada su simptomi nespecifični, treba da se podvrgnu odgovarajućim dijagnostičkim procedurama, kao što su kolonoskopija, MSCT/MRI kako bi se isključilo potencijalno prisustvo gastrointestinalnih metastaza.

Ključne reči: karcinom dojke, lobularni karcinom, apendiks

Rare metastasis of lobular breast carcinoma to the appendix – case report

Marina Petronijević[1], **Nevena Ranđelović**[1], **Jelena Lučić**[1], **Marija Spasojević**[2]

[1] University Clinical Center Kragujevac, Center for Internal Oncology; [2] University Clinical Center Kragujevac, Department of Pathohistological Diagnostics

Introduction: Metastases of lobular breast cancer most often occur at the level of lungs, liver, bones and brain, while metastatic lesions at the level of the gastrointestinal tract are rare with a frequency of 1-3%. In the gastrointestinal tract, the most common metastatic sites are the stomach and small intestine, while metastases in the appendix are very rare.

Case report: It is a female patient, age 60, with a previous medical history of right partial resection and axillary dissection after lobular carcinoma in 2013. The primary tumor was classified as invasive lobular carcinoma, positive for estrogen and progesterone receptors. Immunohistochemical markers showed that the carcinoma was c-erbB-2 (HER2/neu) negative. She was treated with a chemotherapy combination of fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide for six cycles with postoperative radiation therapy. Later on, the patient refused hormone therapy on her own initiative. She underwent regular clinical and radiological examinations until January 2023 with negative findings. In March 2023, the patient presented with complaints in the form of elevated body temperature and stomach pain. Ultrasound and MSCT examination confirm appendix ap diameter up to 10mm with surrounding fatty tissue of increased echogenicity. She was operated on under the assumption of acute appendicitis. However, the results of pathohistological analysis were consistent with metastatic lobular breast cancer. Immunohistochemical analyzes were positive for cytokeratin 7, estrogen and progesterone, and negative for Her2, CDX2 and CK20. After surgery, she was treated with a CDK4/6 inhibitor in combination with an aromatase inhibitor.

Conclusion: Patients with a history of breast cancer who show gastrointestinal symptoms, even when symptoms are nonspecific, should undergo appropriate diagnostic procedures, such as colonoscopy, MSCT/MRi, to rule out the potential presence of gastrointestinal metastases.

Keywords: breast cancer, lobular cancer, appendix

KASNE METASTAZE KARCINOMA REKTO-SIGMOIDNOG KOLONA U ENDOKRANIJUM – PRIKAZ SLUČAJA

Marina Petronijević[1], **Nevena Ranđelović**[1], **Marija Spasojević**[2]

[1] Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Centar za internističku onkologiju; [2] Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Služba za patohistološku dijagnostiku

Uvod: Uprkos razvoju novih opcija lečenja zasnovanih na molekularnoj karakterizaciji kolorektalnog karcinoma , 20% pacijenata ima de novo metastatsku bolest, dok 30-40% pacijenata koji primaju kurativni tretman ipak ima relaps bolesti tokom praćenja. Najčešća metastatska mesta relapsa su pluća i jetra, dok je učestalost moždanih metastaza manja od 5%.

Prikaz slučaja: Prikazujem pacijentkinju, starosti 70 godina, sa istorijom hiruške resekcije rekto-sigmoidnog kolona sa zatvaranjem anorektalnog

otvora i definitivnom kolostomom. U daljem toku pacijentkinja je tretirana adjuvantnom hemio i zračnom terapijom a praćena tromesečnim kliničkim pregledima i kontrolom vrednosti karcino-embrionalnog antigena kao i šestomesečnim kontrolama kompjuterskom tomografijom grudnog koša, abdomena i male karlice. Četiri godine nakon primarne operacije kod pacijentkinje se ispoljavaju tegobe u vidu desnostrane slabosti. Na MR pregledu endokranijuma uočava se ekspanzivna Tu promena parasagitalno levo dimenzija 38x44x36mm. Od strane neurohirurga učinjen operativni zahvat i u definitivnom patohistološkom nalazu potvrđena metastatska lezija srednje diferentovanog adenocarcinoma primarne lokalizacije debelog creva. Imunohistohemijski markeri su pokazali da karcinom eksprimira CK20, SATB2 I MUC2, a negativan je na CK7. U daljem toku pacijentkinja lečena zračnom terapijom endokranijuma kao i prvom linijom hemioterapije u metastatskom pristupu. I pored primenjenih mera lečenja kod pacijentkinje se u daljem toku stanje pogoršava i završava letalnim ishodom.

Zaključak: Rano prepoznavanje i dijagnoza retkih metastaza karcinoma kolorektuma je neophodna da bi se procenila agresivnost i biološko ponašanje bolesti, te da bi se formirao optimalan individualni plan lečenja. Međutim i dalje ostaju pitanja o hiruškom i onkološkom lečenju ovih retkih stanja, a terapijski plan bi trebalo da vode multidisciplinarni timovi.

Ključne reči: karcinom rektuma, retke metastaze, moždana metastaza

LATE METASTASES OF CARCINOMA OF THE RECTOSIGMOID COLON IN THE ENDOCRANIUM – CASE REPORT

Marina Petronijević[1], **Nevena Ranđelović**[1], **Marija Spasojević**[2]

[1] University Clinical Center Kragujevac, Center for Internal Oncology; [2] University Clinical Center Kragujevac, Department of Pathohistological Diagnostics

Introduction: Despite the development of new treatment options based on the molecular characterization of colorectal cancer, 20% of patients have de novo metastatic disease, while 30-40% of patients who receive curative treatment still have disease relapse during follow-up. The most common metastatic sites of relapse are the lungs and liver, while the frequency of brain metastases is less than 5%.

Case report: It is a female patient, aged 70, with a medical history of surgical resection of the rectosigmoid colon with closure of the anorectal opening and formation of a definitive colostomy. In the further course, the patient was treated with adjuvant chemotherapy and radiation therapy,

followed by three-month clinical examinations and control of carcinoembryonic antigen values, as well as six-month controls with computer tomography of the chest, abdomen and pelvis. Four years after the primary surgery, the patient developed complaints in the form of right-sided weakness. On the MR examination of the endocranium, an expansive parasagittal change with dimensions of 38x44x36mm can be seen on the left. The neurosurgeon performed an operation and the definitive pathohistological findings confirmed a metastatic lesion of moderately differentiated adenocarcinoma of the primary location of the large intestine. Immunohistochemical markers showed that the carcinoma expresses CK20, SATB2 and MUC2, and is negative for CK7. In the further course, the patient was treated with radiation therapy of the endocranium as well as the first line of chemotherapy in the metastatic approach. Despite the applied treatment measures, the patient's condition continues to worsen and ends with a fatal outcome.

Conclusion: Early recognition and diagnosis of rare colorectal cancer metastases is necessary to assess the aggressiveness and biological behavior of the disease, as well as to form an optimal individual treatment plan. However, there are still questions about the surgical and oncological treatment of these rare conditions, and the therapeutic plan should be led by multidisciplinary teams.

Keywords: rectal cancer, rare metastases, brain metastasis

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKA DILEMA IZMEĐU STUMP-A I LEIOMIOSARKOMA UTERUSA – PRIKAZ SLUČAJA

Marina Petronijević, Nevena Ranđelović

Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Centar za internističku onkologiju

Uvod: Tumori glatkih mišića materice neizvesnog malignog potencijala(STUMP) su retki tumori miometrijuma materice koji se često pogrešno dijagnostikuju zbog teške patohistološke diferencijacije sa leomiosarkomom. STUMP su tumori sa patološkim karakteristikama sličnim leiomiosarkomu, ali ipak ne zadovoljavaju histološke karakteristike leomiosarkoma, međutim oni nose veoma neizvesnu malignu alteraciju.

Prikaz slučaja: Prezentujem pacijentkinju starosti 37 godina, koja je hospitalizovana zbog operativnog lečenja leiomioma uterusa verifikovanog radiološkom dijagnostikom, a u sklopu tretrmana lečenja neplodnosti. Nakon

učinjene suprapubične transverzalne laparotomije sa miomektomijom preparat je poslat na patohistološku verifikaciju. U mikroskopskom pregledu uočava se tumorsko tkivo građeno od vretenastih ćelija, nejasnih granica, sa nepravilnim krupnijim izduženim hiperhromatičnim jedrima i eozinofilnom citoplazmom. Na više isečaka uočavaju se područja nekroze sa naglim prelazom ka vijabilnim tumorskim ćelijama. Broj mitoza na 10 HPF je 12. Ovakav nalaz diferencijalno dijagnostički može ići u prilog STUMP-u, ali i leomijosarkomu. Dodatnom imunihistohemijskom analizom tumorske ćelije eksprimiraju PR(90% , score 8), SMA, desmin, caldesmon, ER (50%, score 5), umereno p16, unicelularno EMA I bcl2, a ne eksprimiraju WT1, p53, s-100, CD117, CD10. Proliferativni indeks tumorskih ćelija je nizak, Ki-67 je 9%. Navedena imunohistohemijska analiza potvrđuje tumor glatkomišićne diferencijacije neizvesnog malignog potencijala - STUMP. U daljem toku pacijentkinja je prezentovana multidisciplinarnom timu koji se odlučuje za dalje praćenje.

Zaključak: Rana dijagnoza i jasno patohistološko diferenciranje od leomiosarkoma je ključno u lečenju STUMP-a. Ako se dijagnoza STUMP-a potvrdi patohistološki, histerektomija je zlatni standard za žene koje su završile reproduktivni period, za žene koje žele da sačuvaju reproduktivnu funkciju preporučuje se konzervativni pristup sa intenzivnim protokolom praćenja.

Ključne reči: STUMP, leomiosarkom, leomiom

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC DILEMMA BETWEEN STUMP AND UTERINE LEIOMYOSARCOMA – CASE REPORT

Marina Petronijević, Nevena Ranđelović

University Clinical Center Kragujevac, Center for Internal Oncology

Introduction: Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) are rare uterine myometrial tumors that are often misdiagnosed due to difficult pathohistological differentiation with leiomyosarcoma. STUMPs are tumors with pathological features similar to leiomyosarcoma, but still do not meet the histological features of leiomyosarcoma, however they carry a very uncertain malignant alteration.

Case report: I am presenting a 37-year-old female patient, who was hospitalized for surgical treatment of uterine leiomyoma verified by radiological diagnostics, as part of infertility treatment. After suprapubic transverse laparotomy with myomectomy, the specimen was sent for pathohistological verification. In the microscopic examination, tumor tissue

made of spindle cells, with unclear boundaries, with irregular larger elongated hyperchromatic nuclei and eosinophilic cytoplasm can be observed. Areas of necrosis with a sudden transition to viable tumor cells can be observed on several sections. The number of mitoses per 10 HPF is 12. This differential diagnostic finding can support STUMP but also leiomyosarcoma. By additional immunohistochemical analysis, tumor cells express PR (90%, score 8), SMA, desmin, caldesmon, ER (50%, score 5), moderate p16, unicellular EMA and bcl2, but do not express WT1, p53, s-100, CD117 , CD10. The proliferative index of tumor cells is low, ki 67 is 9%. The mentioned immunohistochemical analysis confirms a tumor of smooth muscle differentiation of uncertain malignant potential - STUMP. Later, the patient was presented to the multidisciplinary team, which decided on further follow-up.

Conclusion: Early diagnosis as well as clear pathohistological differentiation from leiomyosarcoma is crucial in the treatment of STUMP. If the diagnosis of STUMP is confirmed pathohistologically, hysterectomy is the gold standard for women who have completed the reproductive period, for women who want to preserve reproductive function, a conservative approach with an intensive follow-up protocol is recommended.

Keywords: STUMP, leiomyosarcoma, leiomyoma

Pembrolizumab kao most ka autolognoj transplantaciji matičnih ćelija kod pacijenata sa refraktarnim Hočkinovim limfomom

Ana Petrović[1], Aleksandar Popović[1], Ivan Petković[1,2], Ana Stojković[1], Mirjana Balić[1], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš; [2] Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, katedra za onkologiju

Uvod: I pored visoke stope kurabilnosti Hočkinovog limfoma (HL) koja iznosi 80-90%, tretman primarno refraktarnog (5-10%) i relaps refraktarnog (10-20%) HL i dalje predstavlja značajan klinički izazov. Inhibitori kontrolnih tačaka (ICI) predstavljaju jednu od terapijskih opcija kod pacijenata koji ne odgovaraju na standardne režime lečenja.

Prikaz: Prikazali smo pacijenta muškog pola starosti 30 godina, bez komorbiditeta i porodičnog opterećenja u momentu postavljanja dijagnoze. Bolest se inicijalno prezentovala cervikalnom limfonodomegalijom i disfagijom te je načinjena ekstirpacija limfnog nodusa uz patohistološku verifikaciju

klasičnog HL-mešovita celularnost. Pacijent odstadiran kao CS II, A, V+, IPS-0 (advanced cHL/MC). U indukciji je ordinirano ukupno devet ciklusa hemioterapije (ABVD 6 + AVD 1 + escBEACOPPx2). Kontrolni PET/CT nakon indukcije ukazao je na progresiju te je dalje lečenje nastavljeno "salvage" hemioterapijom po DHAP (3 ciklusa) i ICE (2 ciklusa) režimu uz dalju progresiju bolesti. U trećoj liniji ordiniran je brentuximab-vedotin (8 ciklusa) ali bez značajnog terapijskog efekta. U cilju lokoregionalne kontrole bolesti sprovedena je palijativna zračna terapija na regiju vrata (30Gy/15fr), a usled iscrpljenosti mogućnosti sistemskog lečenja pacijentu je predočena opcija primene ICI pembrolizumaba. Ordinirano je ukupno 14 ciklusa pembrolizumaba, o trošku pacijenta, bez značajne toksičnosti. Na primenjenu terapiju verifikovan je jako dobar parcijalni odgovor te se prisupilo visokodoznoj hemioterapiji (BEAM) uz autolognu potporu. Posterapijski PET/CT ukazao je na kompletnu remisiju koja se održava i na kontrolnim vizitama nakon 6 meseci.

Zaključak: Pembrolizumab može predstavljati "most" ka visokodoznoj terapiji sa autolognom potporom kod pacijenata sa hemiorezistentnim refraktarnim Hočkinovim limfomom.

Ključne reči: refraktarni Hodgkinov limfom, imunoretapija, Pembrolizumab

PEMBROLIZUMAB AS A BRIDGE TO AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIENTS WITH REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA

Ana Petrović[1], Aleksandar Popović[1], Ivan Petković[1,2], Ana Stojković[1], Mirjana Balić[1], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Clinic of Oncology, University Clinical Center of Nis, Serbia; [2] University of Nis, Faculty of Medicine, Department of Oncology, Nis, Serbia.

Introduction: Despite the high curability rate of Hodgkin's lymphoma (HL), which is around 80-90%, the treatment of primary refractory (5-10%) and relapse refractory (10-20%) HL still represents a significant clinical challenge. Pembrolizumab is one of the therapeutic options in patients who don't respond well to standard treatment regimens.

Case presentation: Presented is a 30-year-old male who underwent extirpation of enlarged cervical lymph nodes with pathohistological verification of classic HL-mixed cellularity subtype. The patient was staged as CS II, A, V+, IPS-0 (advanced cHL/MC). In induction, a total of nine cycles of chemotherapy were prescribed (ABVD 6 + AVD 1 + escBEACOPP 2). PET/CT showed progression and further treatment was continued with

"salvage" chemotherapy: the DHAP (3 cycles) and ICE (2 cycles) regimen with then further progression of the disease. As a third line of therapy, brentuximab-vedotin was administered (in total 8 cycles), but without a significant therapeutic effect. Palliative radiation therapy was performed on the neck region (30Gy/15fr), and due to the exhaustion of systemic treatment options, patient received 14 cycles of pembrolizumab in a private institution, without significant toxicity and with a very good partial response to the applied therapy verified on PET/CT. After that, the patient received a high-dose chemotherapy (BEAM) and ASCT was completed. Post-treatment PET/CT showed a complete remission, which is also maintained at follow-up visits after 6 months.

Conclusion: Pembrolizumab may represent a promising bridging therapy towards ASCT in patients with chemoresistant refractory Hodgkin's lymphoma.

Keywords: refractory Hodgkin's lymphoma, immunotherapy, pembrolizumab

PRIMARNI LEJOMIOSARKOM DONJE ŠUPLJE VENE – RADIKALNA RESEKCIJA I VASKULARNA REKONSTRUKCIJA – PRIKAZ SLUČAJA

Petrović Ognjen, Nikolić Srđan, Kocić Milan, Jokić Vladimir, Pejnović Luka, Vučić Nikola, Đurišić Igor

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

Uvod: Sarkomi su retki tumori koji čine manje od 1% malignih tumora kod odraslih. Primarni lejomiosarkom donje šuplje vene je veoma redak tumor čija je incidencija <1/100 000 svih malignih bolesti kod odraslih. U ovom radu predstavljen je slučaj žene sa lejomiosarkomom donje šuplje vene kojoj je urađena radikalna resekcija tumora uz vaskularnu rekonstrukciju.

Prikaz bolesnika: Žena stara 71 godinu, javila se lekaru zbog bezbolne hematurije. U sklopu dijagnostičke evaluacije pored UZ i CT pregleda abdomena učinjena je i CT angiografija sa 3D rekonstrukcijom. Zaključak radiologa je bio da opisana tumorska masa najpre odgovara primarnom lejomiosarkomu donje šuplje vene koji se lateralno levo propagirao u lumen leve bubrežne vene, dok je desna bubrežna arterija bila infiltrisana tumorom. Pacijentkinja je prikazana konzilijumu na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije koji je doneo odluku o operativnom lečenju. Tumor je u celosti odstranjen u bloku sa desnim bubregom, desnom nadbubrežnom žlezdom

i ušćem leve bubrežne vene u donju šuplju venu. Donja šuplja vena je rekonstruisana uz pomoć grafta termino-terminalnom anastomozom, dok je leva bubrežna vena implantirana u graft termino-lateralnom anastomozom.

Zaključak: Lejomiosarkom donje šuplje vene je ekstremno redak tumor. Hirurška resekcija tumora I zahvaćenog krvnog suda sa negativnim ivicama resekcije je jedina terapijska opcija koja poboljšava preživljavanje. Vrlo često uz komplikovane vaskularne rekonstrukcije, hirurgija uključuje i multivisceralne resekcije, kako bi se postigao najbolji mogući terapijski efekat.

Ključne reči: lejomiosarkom, donja šuplja vena, sarkomi, hirurgija

PRIMARY LEIOMYOSARCOMA OF THE INFERIOR VENA CAVA – RADICAL RESECTION AND VASCULAR RECONSTRUCTION – CASE REPORT

Petrović Ognjen, Nikolić Srđan, Kocić Milan, Jokić Vladimir, Pejnović Luka, Vučić Nikola, Đurišić Igor

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

Introduction: Sarcomas are rare tumors that account for less than 1% of malignant tumors in adults. Primary leiomyosarcoma (LMS) of the inferior vena cava (VCI) is a very rare tumor with an incidence of <1/100,000 of all malignant diseases in adults. This paper presents the case of a woman with LMS of the VCI who underwent radical tumor resection with vascular reconstruction.

Case report: A 71-year-old woman went to the doctor because of painless hematuria. As part of the diagnostic evaluation, in addition to US and CT examination of the abdomen, CT angiography with 3D reconstruction was performed. The conclusion of the radiologist was that the described tumor mass first corresponds to a primary LMS of the VCI VCI that propagated laterally into the lumen of the left renal vein, while the right renal artery was infiltrated by the tumor. The patient was presented to the multidisciplinary team at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia (IORS), which decided for operative treatment.. The tumor was completely removed en bloc with the right kidney, right suprarenal gland and the confluence of the left renal vein into the VCI. The VCI was reconstructed with a graft with end-end anastomosis, while the left renal vein was implanted in the graft with end-side anastomosis.

Conclusion: LMS of the VCI is an extremely rare tumor. Surgical resection of the tumor and the involved blood vessel with negative resection

margins is the only therapeutic option that improves survival. Very often, in addition to complicated vascular reconstructions, surgery also includes multivisceral resections, in order to achieve the best possible therapeutic effect.

Keywords: leiomyosarcoma, vena cava inferior, sarcomas, surgery.

Naš prvi pacijent sa melanocitnim tumorom neodređenom malignog potencijala

Dragana Petrović Popović[1], Marijan Novaković[1], Mirjana Petrović Elbaz[2]

[1] Klinika za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije; [2] Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA

Uvod: Melanom je tumor porekla ćelija melanocita i kao takav predstavlja jedan od najmalignijih tumora kod ljudi. Melanocitni tumori neodređenog malignog potencijala predstavljaju patološki entitet i varijitet koji obuhvata nekoliko komplikovanih pigmentnih lezija čija evolucija, tok, dijagnostika, klasifikacija, terminologija i tretman nisu do kraja utvrđeni i samim tim predstavljaju vrstu melanocitnih tumora čiji maligni potencijal nije u potpunosti ispitan.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 58 godina, lekar, bez pridruženih bolesti, negativna porodična anamneza na melanom. Daje podatak da je promene na koži vrata, napred, desno, prisutna više godina, bez značajnih promena, sa željom da je operiše iz estetskih razloga i komfora. Operisana 2016. god. u lokalnoj infiltrativnoj anesteziji, radikalna ekcizija i sutura i patohistološka verifikacija. Patohistološki nalaz govori u prilog tome da histološka slika i urađeni imunohistohemijski panel najviše odgovaraju melanomu, iako nije uobičajeno da je u melanomima odsutna ekspresija većine melanocitnih merkera, a FISH analiza ne govori jasno u prilog melanomu ali ga i ne isključuje. Pacijentkinja je po postavljanju dijagnoze klinički i laboratorijski obrađena, svi nalazi uredni a laboratorijske vrednosti u referentnom opsegu, LDH i protein S100, a potom je prikazana konzilijumu za melanom koji je predložio reekciziju i SLNB što je pacijentkinja odbila. Redovno dolazi na kontrole i praćenja.

Zaključak: Melanocitni tumor neodređenog malignog potencijala predstavlja redak klinički, patohistološki i terminološki entitet čiji maligni potencijal i biološko i kliničko ponašanje nisu dovoljno i do kraja ispitani.

Ključne reči: melanom, melanocitni tumor neodređenog malignog potencijala.

PRIMENA IMUNOTERAPIJE KOD HER2+ AR+ KARCINOMA PAROTIDNE ŽLEZDE: PRIKAZ SLUČAJA

Aleksandar Radulović, Zoran Tomašević

Opšta bolnica Acibadem BelMedic, Beograd, Srbija

Uvod: Duktalni karcinom pljuvačne žlezde (eng. *salivary duct carcinoma* – SDC) kao podtip karcinoma pljuvačnih žlezda predstavlja redak entitet. (1,2) SDC ima jedinstvene molekularne markere – receptore za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) i androgene hormone (AR). (3) Prikazujemo pacijentkinju starosti 69 godina sa *high grade* SDC pleomorfnih osobina (HER2+, AR+) koja je primala kombinovanu terapiju blokadom HER2 i androgenih receptora uz LHRH analoge.

Prikaz slučaja: Pacijentkinji je ustanovljen karcinom parotidne žlezde 2022. godine (pT4aN3b (3/5lgl ENE+) L1PN1). Nakon radikalne parotidektomije, disekcije vrata i radioterapije dolazi do razvoja recidiva sa lentikularnim promenama u okolnom tkivu; učinjena je biopsija promena (imunohistohemijski: AR 90%, HER2 3+, ER- PR-). Inicijalno je započeta terapija metotreksatom uz izostanak efekta; verifikovan masovni recidiv leve parotidne lože sa okolnom infiltracijom i patološkim limfnim čvorovima na vratu i supraklavikularno levo. Lečenje nastavljeno primenom paklitaksela u nedeljnom režimu uz HER2 blokadu-trastuzumab i LHRH analogom-triptorelin. Na MR-u viscerokranijuma verifikovana značajna regresija tumora parotide levo, a CT dijagnostikom smanjenje veličine cervikalnih limfnih čvorova. Ostvarena dobra parcijalna remisija trajanja 8 meseci. Progresija bolesti manifestovala se pojavom subkutanih nodusa presternalno i blizu sternoklavikularnog pripoja sternokleidomastoidnog mišića. Nastavljeno sa aplikacijom trastuzumab-emtansin u III ciklusa; zbog nemogućnosti dalje nabavke započeta III linija HER2 blokade-lapatinib uz kapecitanib i triptorelin. Reevaluacijom isključeno je sistemsko širenje bolesti. Pacijentkinja je aktuelno na III terapijskoj liniji uz ostvarenu nCR, regresiju prethodnih depozita u regiji sternoklavikularnog pripoja, uz zaostajanje jednog subkutanog nodusa na vratu levo.

Zaključak: Primenom HER2 blokade uz LHRH agoniste i hemioterapiju ostvaruje se dobar terapijski efekat kod IHH dokazanih AR+ HER2+ SDC.

Ključne reči: karcinom parotidne žlezde; imunoterapija: trastuzumab

Reference:

1. Freddie Bray, M Colombet, L Mery, M Piñeros, A Znaor, R Zanetti, J Ferlay. Cancer incidence in five continents Vol. XI IARC Scientific Publications, 2021

2. Schmitt NC, Kang H, Sharma A. Salivary duct carcinoma: An aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy. Oral Oncol. 2017 Nov;74:40-48
3. Masubuchi T, Tada Y, Maruya S, Osamura Y, Kamata SE, Miura K, Fushimi C, Takahashi H, Kawakita D, Kishimoto S, Nagao T. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. Int J Clin Oncol. 2015 Feb;20(1):35-44.

PREŽIVLJAVANJE PACIJENATA SA METASTATSKIM NESITNOĆELIJSKIM KARCINOMOM PLUĆA SA METASTAZAMA NA MOZGU: ISKUSTVO IZ REALNE PRAKSE JEDNOG CENTRA

Nevena Ranđelović, Marina Petronijević

Univerzitetski klinički centar Kragujevac

Uvod: Pacijenti sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća(NSCLC) sa metastazama na mozgu (BM) imaju lošu prognozu uprkos pojavi novih terapija, sa stopom preživljavanja od jedne godine manjom od 20%. Uprkos tome što je mozak jedno od najčešćih mesta metastaza NSCLC, pacijenti sa dijagnozom BM obično su bili isključeni iz nekoliko prospektivnih kliničkih ispitivanja.

Cilj: Ova studija ima za cilj da analizira ishode preživljavanja NSCLC pacijenata nakon dijagnoze BM na osnovu kliničko-patoloških karakteristika pacijenata u realnoj kliničkoj praksi.

Metode: Opservaciona retrospektivna studija je urađena na osnovu medicinske dokumentacije pacijenata koji su pregledani na Konzulijumu za malignitete pluća Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac u periodu od 5 godina, od 2018. do 2022. godine. Preživljavanje (bmOS) je računato od datuma verifikacije BM do datuma smrti pacijenata.

Rezultati: U studiju je uključeno ukupno 267 pacijenata. Srednje vreme praćenja je 35,0 meseci (CI 95% 19,064-50,936). Izračunata medijana bmOS ukupnog uzorka je 5,0 meseci (CI 95%, 3,981-6,019). U univarijantnoj analizi, starost, pol, vreme verifikacije BM, broj metastaza u mozgu, simptomi usled BM i ECOG skor pri verifikaciji BM koreliraju sa bmOS. U multivarijantnoj Cox proporcionalnoj analizi rizika, pokazalo se da su nezavisni prognostički faktori bmOS-a starost, vreme verifikacije BM, broj metastaza u mozgu i ECOG skor pri verifikaciji BM. Kaplan-Meier analiza podgrupa je pokazala da su najbolje preživljavanje imali pacijenti mlađi od 65 godina (5,0 meseci, CI 95% 3,53-6,46), ženskog pola (6,0 meseci, CI 95%

4,66-7,33), sa verifikacijom BM pri inicijalnoj dijagnozi (6,0 meseci, CI 95% 4,78-7,22), sa samo jednom BM (7,0 meseci, CI 95% 5,37-8,63), bez simptoma (8,0 meseci, CI 95% 5,54-10,46) i koji su imali PS 0-1 pri verifikaciji BM(9,0 meseci, CI 95% 5,98-12,02).

Zaključak: Evaluacija kliničko-patoloških faktora kao prediktora boljeg preživljavanja može pomoći u boljem individualnom prilagođavanju modaliteta lečenja što rezultira boljim ishodima lečenja pacijenata, posebno u grupama pacijenata sa metastazama na mozgu.

Ključne reči: karcinom pluća, metastaze, preživljavanje

Survival of metastatic non-small cell cancer patients with brain metastasis: a single center real-world experience study.

Nevena Ranđelović, Marina Petronijević

University Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Introduction: Non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with brain metastases(BM) have poor prognosis despite emergence of novel therapies, with a 1-year survival rate of less than 20%. Despite brain being one of the most common sites of NSCLC metastases, patients diagnosed with BM were commonly excluded from several prospective clinical trials.

Objective: This study aims to analyze survival outcomes of NSCLC of patients after the diagnosis of BM based on clinicopathologic characteristics in real-world practice.

Methods: Observational retrospective study of data from the medical records of patients examined at the Tumor Board for Lung Malignancies of the University Clinical Center Kragujevac during a 5-year time period from 2018 to 2022. Survival time(bmOS) was calculated from the moment of BM diagnosis until death.

Results: A total of 267 patients were enrolled. Median follow-up time in months is 35.0(CI 95% 19.064-50.936). Calculated median of bmOS of the total sample is 5.0 months(CI 95%, 3.981-6.019). In the univariate analysis, age, gender, timing of BM verification, number of brain metastases, symptoms due to BM, and ECOG score at BM verification correlated with bmOS. In multivariate Cox proportional hazard analysis, independent prognostic factors of bmOS were shown to be age, timing of BM verification, number of brain metastases and ECOG score. Subgroup Kaplan-Meier analysis showed that best survival had patients that were younger than 65 years(5.0 months, CI 95% 3.53-6.46), female(6.0 months, CI 95% 4.66-7.33), had BM at first dia-

gnosis(6.0 months, CI 95% 4.78-7.22), had only one BM(7.0 months, CI 95% 5.37-8.63), had no symptoms(8.0 months, CI 95% 5.54-10.46) and were PS 0-1 at BM verification(9.0 months, CI 95% 5.98-12.02).

Conclusion: Evaluation of clinicopathologic factors as predictors of better survival can help better individual adjustment of treatment modalities resulting in better patient outcomes, especially in the groups of patients with brain metastases.

Keywords: lung cancer, metastases, survival

Plućni sarkomatoidni karcinom – implikacije retkog maligniteta: Prikaz slučaja

Nevena Ranđelović, Marina Petronijević, Marija Peulić

Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

Uvod: Sarkomatoidni karcinom pluća (PSC) je redak, agresivan karcinom koji čini 0,4% svih tumora pluća sa lošom prognozom i ograničenim terapijskim mogućnostima. Medijana ukupnog preživljavanja pacijenata je približno 10 meseci, što naglašava potrebu za boljim terapijskim opcijama.

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 59 godina, sa istorijom pušenja od 60 paklo/god. i hipertenzijom, prvobitno se javlja stomatologu februara 2023. sa epulisom i parodontalnom bolešću. Bio je podvrgnut eksciziji i uklanjanju zuba, ali je razvio postoperativno krvarenje, bol i kaheksiju. Maksilofacijalnim pregledom otkriven je tumor u alveolarnom regionu, što je dovelo do operacije u aprilu 2023. godine, tokom koje je urađena delimična resekcija mandibule. Preoperativnom evaluacijom identifikovane su infiltrativne lezije u levom plućnom krilu, potvrđene kao višestruki tumori pluća na CT-u grudnog koša, od kojih je najveći 5 cm. Ponovljena bronhoskopija i imunohistohemija (IHC) identifikovali su PSC, stadiran kao T4N0M1b. Genetsko testiranje je otkrilo negativnost EGFR i ALK, ali ekspresija PD-L1 je bila 90%. Juna 2023. otkrivene su nove metastaze i medijastinalna limfadenopatija i pacijent je lečen kombinacijom pembrolizumaba, paklitaksela i karboplatine, pokazujući delimični odgovor (PR). Stanje pacijenta se poboljšalo, povećana je telesna težina i bolest se stabilizovala. Terapija održavanja pembrolizumabom nastavljena je tokom 2024. godine, bez uočenih značajnih toksičnosti. U avgustu 2024. otkrivena je progresija bolesti uz ozbiljno pogoršanje stanja pacijenta, koji se trenutno leči najboljom suportivnom negom, dovodeći do aktuelno ukupnog preživljavanja pacijenta od 19 meseci.

Zaključak: Ovaj slučaj naglašava važnost multimodalnog pristupa tretmanu PSC i naglašava potencijalnu ulogu ekspresije PD-L1 kao biomarkera za efikasnost imunoterapije u uznapredovalom PSC.

Ključne reči: karcinom pluća, pembrolizumab, hemioterapija

Pulmonary sarcomatoid carcinoma – implications of a rare malignancy: Case report

Nevena Ranđelović, Marina Petronijević, Marija Peulić

University Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Introduction: Pulmonary sarcomatoid carcinoma(PSC) is a rare, aggressive cancer accounting 0.4% of all lung tumors with poor prognosis and limited therapeutic options. The median overall survival for patients is approximately 10 months, emphasizing the need for improved treatments.

Case Report: A 59-year-old male patient, with a 60-pack-year smoking history and hypertension, initially presented to a dentist in February 2023 with epulis and periodontal disease. He underwent excision and tooth removal but developed postoperative bleeding, pain, and cachexia. Maxillofacial examination revealed a tumor in the alveolar region, prompting surgery in April 2023, during which a partial mandibular resection was performed. Preoperative imaging identified infiltrative lesions in the left lung, confirmed as multiple lung tumors on chest CT, with the largest being 5 cm. Repeated bronchoscopy and immunohistochemistry(IHC) identified PSC, staged as T4N0M1b. Genetic testing revealed EGFR and ALK negativity, but PD-L1 expression was 90%. By June 2023, new metastases and mediastinal lymphadenopathy were detected, and the patient was treated with a combination of pembrolizumab, paclitaxel, and carboplatin, showing partial response(PR). The patient's condition improved, with weight gain and disease stabilization. Pembrolizumab maintenance continued through 2024, with no significant toxicities observed. In August of 2024, disease progression was detected with severe patient condition worsening, who is currently being treated by best supportive care, amounting to a current survival of 19 months.

Conclusion: This case highlights the importance of multimodal approach to PSC treatment and underscores the potential role of PD-L1 expression as a biomarker for immunotherapy efficacy in advanced PSC.

Keywords: lung cancer, pembrolizumab, chemotherapy

AROMATASE INHIBITOR INDUCED ARTHRALGIA

Milan Risteski, Biljana Ognenovska

Zan Mitrev Clinic, Bledski dogovor 8, Skopje, Macedonia

Introduction: Aromatase inhibitors (AIs) are an essential part of ER+ breast cancer treatment, but up to 46% of the patients will experience arthralgia as an adverse event from the AI treatment. So far, very little is known about the mechanism of development, and most of the treatments with antiinflammatory drugs, or analgetics, are failures. Diagnosis is based on the following major and minor criteria:

Major criteria

- Currently taking AI therapy
- Joint pain which has developed or worsened since starting AI therapy
- Joint pain improves or resolves within 2 weeks of stopping AI therapy
- Joint pain returns upon resuming AI

Minor criteria

- Symmetrical joint pains
- Pain in hands and/or wrists
- Carpal tunnel syndrome
- Decreased grip strength
- Morning stiffness
- Improvement in joint discomfort with use or exercise

Case report: Ca ductale mammae l. dex, St post mastectomiam radicalis, pT1a pN0 pM0 LVR0, St IA, ER+ (90%) PgR- HER2- Ki67 25%,

The endocrine treatment started with Anastrazole, but only after one month AIA did develop with all of the major and two minor (decreased grip strength, morning stiffness) criteria. After a one-month treatment break, symptoms decreased substantially but did not vanish. In the meantime, a switch to Letrozole was made, but the arthralgia did not resolve, even with symptomatic treatment.

In the following text, we will explain the possible mechanism of AIA development and some potential new treatment approaches.

Keywords: aromatase inhibitor arthralgia breast cancer

IMIDŽING KARAKTERISTIKE SOLIDNIH LEZIJA BUBREGA

Maja Stankov[1,2], **Milica Mastilović**[1,2], **Ivana Stojić**[1,2], **Nataša Prvulović Bunović**[1,3]

[1] Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu; [2] Centar za radiologiju, Klinički centar Vojvodine; [3] Služba za radiološku dijagnostiku, Institut za onkologiju Vojvodine

Uvod: Solidne promene bubrega se mogu podeliti u dve velike grupe: ekspanzivne i infiltrativne. Ekspanzivne ili „ball" lezije su uglavnom sferičnog oblika, jasno ograničene od okolnog parenhima bubrega, imaju egzofitni rast čime narušavaju konturu bubrega. U slučaju infiltrativnih odnosno „*bean*" promena „*mass*" efekat promene je mali zbog čega je oblik bubrega očuvan. Najčešće solidne ekspanzivne lezije bubrega čine *renal cell* karcinomi, onkocitomi i angiolipomi, koji pokazuju specifične radiološke karakteristike, naročito na magnetno rezonantnom imidžingu, čime je moguća diferencijacija opisanih lezija. Sa druge strane infiltrativne neoplazme, inflamatorne promene i infarkti bubrega su najčešće „*bean*" promene. Iako su radiološke karakteristike infiltrativnih lezija bubrega neretko nespecifične, tačna dijagnoza se može postaviti uzimajući u obzir i kliničku sliku bolesnika. Takođe, u obe grupe, lezije mogu biti solitarne ili multiple, što može pomoći u daljoj diferencijalnoj dijagnozi. Ultrazvučna dijagnostika najčešće predstavlja inicijalnu metodu na kojoj se vizualizuje promena, dok kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca omogućavaju dalju precizniju evaluaciju.

Cilj: Prikazati ulogu imidžinga u diferencijaciji različitih solidnih promena bubrega.

Zaključak: Različiti imidžing modaliteteti omogućavaju preciznu karakterizaciju suspektnih lezija bubrega, koja je od izuzetne važnosti zbog različitog terapijskog pristupa.

Ključne reči: bubreg, CT, MRI, RCC

EMBRIONALNI RABDOMIOSARKOM MOKRAĆNE BEŠIKE – PRIKAZ SLUČAJA

Maja Stankov[1,2], **Milica Mastilović**[1,2], **Ivan Ađić**[1,3], **Nataša Prvulović Bunović**[1,3]

[1] Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu; [2] Centar za radiologiju, Klinički centar Vojvodine; [3] Služba za radiološku dijagnostiku, Institut za onkologiju Vojvodine

Uvod: Rabdomiosarkom (RMS) mokraćne bešike pokazuje bimodalnu distribuciju, sa dva pika javljanja, od kojih je jedan u prve dve godine života, a drugi u adolescentskom periodu. Uglavnom se javljaju sporadično. Najčešći patohistološki podtip rabdomiosarkoma je embrionalni RMS, koji se javlja u oko 90% slučajeva. Makroskopski se najčešće prezentuju kao multilobulirana, polipoidna promena, koja se javlja u regiji trigonuma i vrata mokraćne bešike. U kliničkoj slici uglavnom se sreće retencija urina, inkontinencija i makroskopska hematurija.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 19 godina javlja se infektologu zbog intermitentnih dizuričnih tegoba u protekla dva meseca i makroskopske hematurije. Inicijalno je načinjen ultrazvuk abdomena gde se uočava heteroehogena promena mokraćne bešike, sa cističnim fokusima, prečnika oko 8 cm. Na *Color Doppler*-u su se prikazali znaci hipervaskularizacije. Nakon toga je načinjen magnetno rezonatni imidžing na kojem je viđena prethodno opisana intraluminalna ekspanzivna cistično-solidna promena, koja polazi sa prednjeg zida mokraćne bešike, sa intralezionim fokusima hemoragije i postkontrastnim pojačanjem solidne komponentne. Načinjena je resekcija opisane promene i nakon patohistološke verifikacije tumora pacijetkinja je upućena nadležnoj Komisiji za tumore mekih tkiva.

Zaključak: Za razliku od tumora mokraćne bešike koji se javljaju u odraslom dobu, u pedijatrijskoj populaciji isti su retkost i uglavnom benigne etiologije. Najčeši maligni tumor mokraćne bešike u dečijem uzrastu je rabdomiosarkom. Klinički ovi tumori se prezentuju u vidu retencije urina, hematurije, inkontinencije, dizurije, dok terapija uglavnom podrazumeva hirurišku resekciju, radijacionu i hemioterapiju.

Ključne reči: rabdomiosarkom, UZ, MR,mokraćna bešika

Značaj testiranja T790M EGFR mutacije ponovljenim tečnim biopsijama tokom vremena

Vanja Stevanović[1], Ana Damjanović[1], Aleksandra Stanojević[1], Valentina Karadžić[1], Miodrag Vuković[1], Jelena Kijac[1], Vesna Ćeriman Krstić[2], Milena Čavić[1], Radmila Janković[1]

[1] Odeljenje za eksperimentalnu onkologiju Službe za naučnoistraživačku i obrazovnu delatnost; Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; [2] Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije.

Uvod: Iako se tkivo kao biološki materijal smatra zlatnim standardom u molekularnoj dijagnostici malignih oboljenja, tečna biopsija je već postala

metoda izbora u slučaju nedostupnog tkiva ili u cilju da se izbegne ponavljanje biopsije. Detekcija T790M *EGFR* mutacije u uzorcima plazme ili pleuralnog izliva kod pacijenata koji su progredirali na terapiju tirozin kinaznim inhibitorima (TKI) prve ili druge generacije, sprovodi se na digitalnom PCR (dPCR). U slučaju koji predstavljamo biće prikazan značaj ponovljenog testiranja detekcije ciljne *EGFR* mutacije.

Prikaz slučaja: Krv pacijenta kod kog je zabeležena progresija na dotadašnju terapiju TKI, prvi put je uzorkovana u maju 2023. godine, kada je rađena i prva analiza potencijalno prisutne T790M *EGFR* mutacije. Prisustvo ciljne mutacije nije potvrđeno i data je preporuka da se analiza ponovi iz novog uzorka krvi u narednom periodu. U septembru iste godine dostavljen je novi uzorak i nakon obavljene analize ponovo nije detektovano prisustvo T790M mutacije. U junu 2024. godine u dostavljenom uzorku krvi detektovana je ciljna mutacija, koja je najverovatnije i uzrok nastale rezistencije na dotadašnju terapiju TKI. Od početka progresije do detektovanja T790M mutacije, pacijent je bio na terapiji TKI druge generacije, što je u ovom slučaju najbolji terapijski izbor. Nakon potvrđenog prisustva mutacije, pacijent je počeo da prima TKI treće generacije.

Zaključak: Metodama molekularne dijagnostike potvrđeno prisustvo T790M mutacije kod pacijenata sa progresijom bila je neophodan uslov za uvođenje osimertiniba, koji je značajno povećao period preživljavanja. Predstavljen slučaj ističe značaj ponovljenog testiranja metodama tečne biopsije, u cilju odabira adekvatnog lečenja i obezbeđivanja personalizovanog terapijskog pristupa.

Ključne reči: tečna biopsija, *EGFR*, T790M mutacija, tirozin kinazni inhibitori

HIGHLIGHTING THE SIGNIFICANCE OF T790M EGFR MUTATION TESTING THROUGH REPEATED LIQUID BIOPSY OVER TIME

Vanja Stevanović[1], Ana Damjanović[1], Aleksandra Stanojević[1], Valentina Karadžić[1], Miodrag Vuković[1], Jelena Kijac[1], Vesna Ćeriman Krstić[2], Milena Čavić[1], Radmila Janković[1]

[1] Department of Experimental Oncology, Institute for Oncology and Radiology of Serbia; [2] Clinic of Pulmonology, Clinical Center of Serbia

Background: Although tissue biopsy is considered the gold standard in molecular diagnostics, liquid biopsy has already become a method of choice when tissue biopsy is unavailable or for avoiding repeated tissue biopsies. Currently, the detection of the T790M *EGFR* mutation in plasma

or pleural effusion (PE) samples from patients who have progressed on first or second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is performed using digital PCR (dPCR). In our case presentation, we highlighted the importance of identifying the *EGFR* mutation through repeated testing.

Case presentation: A blood sample from the patient was collected in May 2023 for the detection of the resistant T790M *EGFR* mutation. The target mutation was not detected, so it was advised that the patient undergo re-sampling in the following months. In September 2023, another blood sample was collected, in which the presence of the T790M mutation was again not detected. However, in June 2024, plasma testing revealed positive results, confirming the presence of the target mutation, which is associated with resistance to first/second-generation TKIs. During this period, the patient was on therapy with a second-generation TKI as the best available treatment choice regardless of progression. After the presence of T790M mutation was confirmed, the patient started to receive the third-generation TKI.

Conclusion: In Serbia, detecting the T790M mutation at progression was necessary for treatment with osimertinib, which contributes to higher progression-free survival of patients. This case underscores the importance of repeated testing for guiding patient's treatment plan and ensuring access to appropriate personalized therapies.

Keywords: liquid biopsy, *EGFR*, T790M mutation, tyrosine kinase inhibitors

Melanom kod pacijenta na terapiji fingolimodom (Gilenya) zbog multiple skleroze – prikaz slučaja

Dobrica Stević[1], Emilija Filipović[1], Anđelija Cvetković[1], Ognjen Đurmez[2], Nataša Medić Milijić[3], Milan Žegarac[1,4]

[1] Klinika za onkološku hirurgiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd; [2] Klinika za medikalnu onkologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd; [3] Služba za patohistologiju i drugu dijagnostiku, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd; [4] Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Uvod: Fingolimod (Gilenya) je oralni imunomodulator koji deluje kao antagonist receptora sfingosin-1-fosfata, inhibirajući migraciju limfocita i smanjujući upalni odgovor, doprinosi zaštiti nervnog sistema kod multiple skleroze (MS). Odobren je od strane Američke agencije za hranu i lekove (FDA) 2010. za lečenje relapsno-remitentne MS. Studije poput TRANSFORM,

FREEDOMS i INFORMS ukazuju na njegovu efikasnost, ali su pokazale i povećan rizik od kožnih malignoteta, uključujući melanom. Pored ovih studija, postoji nekoliko publikacija koje istražuju povezanost između primene fingolimoda i razvoja melanoma.

Prikaz slučaja: Ovaj rad opisuje slučaj 34-godišnjeg muškarca sa fototipom kože II koji leči MS od 2015. U septembru 2022. započeo je terapiju fingolimodom. Iako pacijent nije imao značajne predispozicije, tokom tretmana, primetio je promene na novoformiranom nevusu na koži desne lumbalne regije. Nakon 20 meseci lečenja fingolimodom, histopatološki, dijagnostikovan je superficijalni melanom, nastao na displaznom nevusu, sa Breslovom debljinom od 0,9 mm i bez ulceracije i metastaza. Urađena je široka lokalna ekscizija sa negativnom biopsijom sentinel limfnog nodusa, a terapija fingolimodom je prekinuta zbog mogućeg uticaja na razvoj melanoma.

Zaključak: Ne postoje jasni dokazi da fingolimod direktno uzrokuje melanom, ali se pretpostavlja da smanjen imunološki nadzor doprinosi razvoju tumora, posebno kod predisponiranih pacijenata. Ovaj slučaj naglašava potrebu za oprezom prilikom primene fingolimoda kod pacijenata sa faktorima rizika za kožne tumore i ukazuje na važnost redovnog dermatološkog praćenja. Iako za sada nema dokaza o povećanom riziku od melanoma kod pacijenata na terapiji fingolimodom, preporučuju se dalja istraživanja kako bi se razjasnila potencijalna povezanost i razvile strategije za ranu identifikaciju rizika.

Ključne reči: fingolimod, multipla skleroza, melanom

Melanoma in a patient on fingolimod (Gilenya) therapy for multiple sclerosis – case report

Dobrica Stević[1], Emilija Filipović[1], Anđelija Cvetković[1], Ognjen Đurmez[2], Nataša Medić Milijić[3], Milan Žegarac[1,4]

[1] Clinic for Oncological Surgery, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [2] Clinic for Medical Oncology, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [3] Department of Pathohistology and Other Diagnostics, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; [4] Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Introduction: Fingolimod (Gilenya) is an oral immunomodulator that acts as a sphingosine-1-phosphate receptor antagonist, inhibiting lymphocyte migration and reducing the inflammatory response, thereby contributing to the protection of the nervous system in multiple sclerosis (MS). It was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2010 for the

treatment of relapsing-remitting MS. Studies such as TRANSFORM, FREEDOMS, and INFORMS indicate its efficacy but also show an increased risk of skin malignancies, including melanoma. In addition to these studies, several publications have explored the association between fingolimod use and the development of melanoma.

Case report: This report describes the case of a 34-year-old male with skin phototype II who has been treating MS since 2015. In September 2022, he began therapy with fingolimod. Although the patient had no significant predisposing factors, during treatment, he noticed changes in a newly formed nevus on the skin of his right lumbar region. After 20 months of fingolimod treatment, he was histopathologically diagnosed with superficial melanoma arising from a dysplastic nevus, with a Breslow thickness of 0.9 mm, and without ulceration or metastases. A wide local excision was performed with a negative sentinel lymph node biopsy, and fingolimod therapy was discontinued due to its potential impact on melanoma development.

Conclusion: There is no clear evidence that fingolimod directly causes melanoma, but it is hypothesized that reduced immune surveillance contributes to tumor development, particularly in predisposed patients. This case underscores the need for caution when prescribing fingolimod to patients with risk factors for skin tumors and highlights the importance of regular dermatological follow-up. While there is currently no evidence of an increased risk of melanoma in patients on fingolimod therapy, further research is recommended to clarify the potential association and to develop strategies for early risk identification.

Keywords: fingolimod, multiple sclerosis, melanoma

TIPIČNE I ATIPIČNE (ENDOKRINE) METASTATSKE LOKALIZACIJE KARCINOMA BUBREŽNIH ĆELIJA (RCC) – PRIKAZ SLUČAJA

Aleksandar Stojanović[1], **Mina Vasović**[1], **Aleksandra Erić Nikolić**[1], **Mirjan Nadrljanski**[1,2]

[1] Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; [2] Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Karcinom bubrežnih ćelija (RCC) je 14. po učestalosti maligni tumor u opštoj populaciji i najčešći bubrežni malignitet.[1-4] Trećini pacijenata je inicijalno dijagnostikovana sistemska diseminacija, najčešće u plućima, kostima i limfnim čvorovima, dok je, uprkos anatomskoj blizini, retka u

nadbubrežnim žlezdama.[5-7] Od svih tumora koji metastaziraju u pankreas, RCC je najčešći.[8-11] Kompjuterizovana tomografija (CT), ima ključnu ulogu u dijagnostikovanju, karakterizaciji, gradiranju i evaluaciji pacijenata sa RCC-om.[12]

Prikaz slučaja: Pacijentu (53), sa hematurijom, 2012. Godine, CT pregledom je dijagnostikovana ekspanzivna, heterodenzna, tumorska promena levog bubrega, dijametra 14cm, kao lokalna bolest. Nakon radikalne nefrektomije, dokazan je svetlećelijski tip RCC, stadijum T3aN0M0. Metastaze u plućima dijagnostikovane su 2014., a potom 2016. godine, kada je izvršena metastazektomija. 2017. godine, zbog relapsa u plućima, kao i zbog metastaze u pankreasu, načinjena je lobektomija donjeg levog plućnog režnja, kao i distalna pankreatektomija sa splenektomijom. CT pregledom 2018. godine, verifikovane su nove metastaze: u jetri, pleuri, dijafragmi i loži slezine, a 2021. godine i u kontralateralnoj nadbubrežnoj žlezdi. Tokom celokupnog lečenja, najbolji RECIST odgovor je bio stabilna bolest. CT pregledi su rađeni po protokolu za RCC, koji uključuje: nativnu fazu (pre aplikacije kontrastnog sredstva), arterijsku (nakon 25-30 sekundi od aplikacije), nefrografsku (nakon 100-120 sekundi) i odloženu fazu (nakon 7-10 minuta), sa debljinom preseka od 1,5mm i 2,5mm.

Zaključak: Prikazan je pacijent sa RCC-om, sa metastazama na tipičnim i atipičnim lokalizacijama, uključujući i nadbubrežnu žlezdu. CT dijagnostika metastaza u nadbubrežnim žlezdama ima prognostički značaj u otkrivanju adrenalne insuficijencije, koja je često maskirana nespecifičnim simptomima – anoreksija, umor, mučnina, povraćanje.

Typical and atypical (endocrine) metastatic sites of renal cell carcinoma (RCC) – case report

Aleksandar Stojanović[1], **Mina Vasović**[1], **Aleksandra Erić Nikolić**[1], **Mirjan Nadrljanski**[1,2]

[1] Institute of oncology and radiology of Serbia; 2 Medical faculty, University of Belgrade

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common renal malignancy.1-4 A third of patients were initially diagnosed with systemic dissemination, most often in the lungs, bones and lymph nodes, while, despite anatomical proximity, it is rare in adrenal glands.5-7 Of all tumors that metastasize to the pancreas, RCC is the most common.8-11 Computed tomography (CT) plays a key role in the diagnosis, characterization, grading and evaluation of patients with RCC.12

Case report: The patient (53), with hematuria, in 2012, was diagnosed with an expansive, heterodense, tumor mass of the left kidney, as a local

disease. Lung metastases were diagnosed in 2014, and then in 2016, when a metastasectomy was performed. In 2017, due to relapse in the lungs, as well as metastasis in the pancreas, a lobectomy of the lower left lung lobe was performed, as well as a distal pancreatectomy with splenectomy. CT examination in 2018 verified new metastases: in the liver, pleura, diaphragm and spleen, and in 2021 in the contralateral adrenal gland. Throughout treatment, the best RECIST response was stable disease. CT examinations were performed according to the protocol for RCC, which includes: native phase, arterial, nephrographic and delayed phase, with a section thickness of 1.5mm and 2.5mm.

Conclusion: A patient with RCC, with metastases in typical and atypical locations, including the adrenal gland, is presented. CT diagnosis of metastases in the adrenal glands has prognostic significance in detecting adrenal insufficiency, which is often masked by non-specific symptoms - anorexia, fatigue, nausea, vomiting.

Keywords: RCC, metastases, computed tomography

Literature:

1. Baston, Catalin, Andreea Ioana Parosanu, Ioana-Miruna Stanciu, and Cornelia Nitipir. 2024. "Metastatic Kidney Cancer: Does the Location of the Metastases Matter? Moving towards Personalized Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma" Biomedicines 12, no. 5: 1111.
2. Bukavina, L.; Bensalah, K.; Bray, F.; Carlo, M.; Challacombe, B.; Karam, J.A.; Kassouf, W.; Mitchell, T.; Montironi, R.; O'Brien, T.; et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. Eur. Urol. 2022, 82, 529–542.
3. Mathers, C.D. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. Arch. Public Health 2020, 78, 1–13
4. Hu, M.; Fan, J.Y.; Zhou, X.; Cao, G.W.; Tan, X. Global incidence and mortality of renal cell carcinoma in 2020. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2023, 44, 575–580.
5. Repp ML, Alvarez RA, Arevalo-Salazar DE, Kotagiri R. Metastatic Renal Cell Carcinoma and Unforeseen Adrenal Insufficiency: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2023 Feb 21;15(2):e35265.
6. BIANCHI, M., et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Annals of Oncology, 2012, 23.4: 973-980.
7. SAITOH, Hiroshi, et al. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. The Journal of urology, 1982, 127.6: 1092-1095.

8. DUARTE, Cassandra, et al. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas and other sites—a multicenter retrospective study. EClinicalMedicine, 2023, 60.
9. Yu Q, Kan F, Ma Z, et al. CT diagnosis for metastasis of clear cell renal cell carcinoma to the pancreas: three case reports. Medicine. 2018; 97(46):e13200.
10. Gajendra S, Sachdev R, Mohapatra I, Goel R, Goel S. Metastatic renal cell carcinoma: an unusual cause of bleeding pancreatic mass. J Clin Diagn Res. 2015;9(9):Ed15–E17
11. Grassi P, Doucet L, Giglione P, et al. Clinical impact of pancreatic metastases from renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. PLoS One. 2016;11(4):e0151662. H
12. Morshid A, Duran ES, Choi WJ, Duran C. A Concise Review of the Multimodality Imaging Features of Renal Cell Carcinoma. Cureus. 2021 Feb 8;13(2):e13231. doi: 10.7759/cureus.13231. PMID: 33728180; PMCID: PMC7946646.

KOMPLETAN ODGOVOR NA TERAPIJU POLATUZUMAB-VEDOTIN+ RITUXIMAB+ BENDAMUSTIN U RELAPS/ REFRAKTARNOM DIFUZNOM B KRUPNOĆELIJSKOM LIMFOMU ŽELUCA (R/R PG-DBKL) – PRIKAZ SLUČAJA

Ana Stojković[1], Aleksandar Popović[1], Ivan Petković[1,2], Ana Cvetanović[1,2], Ana Petrović[1], Kristina Janković[1]

[1] Klinika za onkologiju, UKC Niš, Srbija, [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, Katedra za onkologiju.

Uvod: Tretman pacijenata sa R/R DBKL predstavlja veliki klinički izazov sa ograničenim opcijama lečenja. Rezultati studije faze II sa Pola-RB pokazali su poboljšanje ukupne stope odgovora i medijane ukupnog preživljavanja u populaciji tretiranih pacijenata, sa postizanjem kompletne remisije kod 40% pacijenata.

Prikaz slučaja: Prikazali smo pacijentkinju staru 68 godina kojoj je januaru 2023. načinjena ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) sa biopsijom ulceroinfiltrativne promene u korpusu želuca, uz patohistološku verifikaciju PG-DBKL. Pacijenktinja je stadirana kao IV B, b CS, IPI-2, povoljnog performans statusa (ECOG 1) sa dobro regulisanim DM2 i ishemijskom kardiomiopatijom nastalom na terenu preležanog infakta miokarda kao komorbiditetima. Lečenje je započeto indukcionim režimom R-CEOP. Kontrolnim

MSCT pregledom nakon petog ciklusa terapije verifikovana je progresija bolesti, zbog čega je lečenje dalje nastavljeno primenom hemioterapije po COPP režimu. Tokom prvog ciklusa sekundarne linije terapije dolazi do razvoja izražene hematološke toksičnosti, te je dalja terapija obustavljena. Uzimajući u obzir prirodu maligne bolesti i prateće komorbiditete koji ograničavaju primenu platinskih salvage režima, u septembru 2023. godine započeta je imunohemioterapija Pola-RB režimu. Visokogradusna hematološka toksičnost praćena febrilnom neutropenijom javila se nakon prvog ciklusa bez infektivnih komplikacija uz anemiju gradusa 3 koja je korigovana transuzijama Er. Ordinirano je ukupno 6 ciklusa uz sekundarnu G-CSF, antibiotsku i antiviralnu profilaksu. Evaluacioni FDG-PET ukazao je na odsustvo metabolički aktivnih fokusa sa postizanjem kompletne remisije kao terapijskog odgovora.

Zaključak: Pola-RB dokazano je efikasan salvage terapeutski režim pacijenata sa R/R DBKL uz postizanja povoljne kontrole bolesti kod velikog broja pacijenata. Značajna, ali titrabilna hematološka toksičnost definisana je kao najčešći neželjeni efekat ovog tretmana.

Ključne reči: Difuzni B krupnoćelijski limfom primarno želuca, Polatuzumab–Vedotin.

COMPLETE RESPONSE TO THERAPY WITH POLATUZUMAB-VEDOTIN + RITUXIMAB + BENDAMUSTINE IN RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OF THE STOMACH (R/R PG-DLBCL): A CASE REPORT

Ana Stojković[1], **Aleksandar Popović**[1], **Ivan Petković**[1,2], **Ana Cvetanović**[1,2], **Ana Petrović**[1], **Kristina Janković**[1]

[1] Clinic of Oncology, University Clinical Center Niš, Serbia; [2] Department of Oncology, Faculty of Medicine, University of Niš, Serbia

Introduction: Management of R/R DLBC presents a clinical challenge due to limited treatment options. Phase II study results with Pola-RB showed an improvement in overall response rate and median overall survival, with complete remission achieved in 40% of patients.

Case Presentation: We presented a 68-year-old female patient who underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS) in January 2023, revealing an ulcero-infiltrative lesion in the gastric corpus, with pathological confirmation PG-DLBCL. The patient was staged as IV B, b CS, IPI-2, with a favorable performance status (ECOG 1), well-managed DM2 and ischemic cardiomyopathy following a prior myocardial infarction as comorbidities.

Treatment was initiated with the induction regimen R-CEOP. Follow-up MSCT imaging after the fifth cycle of therapy confirmed disease progression, prompting a switch to chemotherapy with the COPP regimen. During the first due to significant hematological toxicity, therefore further treatment was ceased. Considering the associated comorbidities platinum-based salvage were contraindicated, therefore immunochemotherapy with the Pola-RB regimen was initiated in September 2023. High-grade hematological toxicity, including febrile neutropenia and grade 3 anemia requiring blood transfusions, were noted after the first cycle. A total of 6 cycles were administered, with secondary G-CSF, antibiotic and antiviral prophylaxis after each cycle. Post-therapeutic FDG-PET indicated the absence of metabolically active foci, achieving complete remission as a therapeutic response.

Conclusion: Pola-RB has proven to be an effective salvage therapy regimen for patients with R/R DLBCL, achieving favorable disease control in a large number of patients. Significant but manageable hematological toxicity was identified as the most common adverse effect of this treatment.

Keywords: Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Polatuzumab-Vedotin.

PEMBROLIZUMABOM INDUKOVAN DIJABETES MELITUS TIP I KOD PACIJENTKINJE SA METASTATSKIM MELANOMOM – PRIKAZ SLUČAJA

Ana Stojković[1], Aleksandar Popović[1], Ivan Petković[1,2], Mirjana Balić[1], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, UKC Niš, Srbija; [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, Katedra za onkologiju.

Uvod: Inhibitori kontrolnih tačaka (ICI) dovode do stalne aktivacije CD4+/CD8+ T ćelija pomerajući imunološki sistem ka antitumorskoj aktivnosti. Zbog svog jedinstvenog mehanizma delovanja mogu dovesti do razvoja širokog spektra imunološki posredovanih neželjenih događaja (irAEs), uključujući redak DM koji se javlja kod oko 1% pacijenata.

Prikaz slučaja: Prikazali smo pacijentkinju staru 48 godina kojoj je oktobru 2022. načinjena ekscizija pigmentne promene levog ramena, uz patohistološku verifikaciju pT2a melanoma. Nakon pozitivne biopsije limfnog čvora stražara načinjena je disekcija leve aksile uz verifikaciju četiri tumorski

izmenjena limfna čvora. Postoperativni MSCT ukazali su na prisustvo subkutanih mestastaza i odstadirana je kao IV CS. Pacijentkinja bez komorbiditeta i porodičnog opterećenja. Lečenje je započeto primenom imunoterapije Pembrolizumab 200mg q3w. Kontrolni pregledi nakon četvrtog, osmog, dvanaestog i šesnaestog ciklusa ukazali su na održavanje postignute parcijalne remisije, bez razvoja irAEs. Nakon dvadesetog ciklusa pacijenktinja hospitalizovana pod kliničkom slikom teške dijabetesne ketoacidoze sa visokom nemerljivom glikemijom na prijemu, kojoj je prethodila pojava polidipsije, povraćanja i letargije. Započeta je terapija intravenskim insulinom, a nakon stabilizacije vrednosti glikemije prešlo se na subkutanu aplikaciju uz titriranje doze do zadovoljavajućih nivoa glikemije. Dalje ispitivanje je identifikovalo visoke serumske titrove anti-glutaminske kiseline dekarboksilaze (anti-GAD) antitela, što podržava autoimunu etiologiju dijabetesa. Uzimajući u obzir postizanje adekvatne glikoregulacije primenom insulina odlučeno je da se nastavi imunoterapija uz redovno praćenje od strane endokrinologa.

Zaključak: DM izazvan primenom ICI predstavlja redak, ireverzibilan neželjeni događaj ove terapije. Rano prepoznavanje i adekvatan tretman su od vitalnog značaja za adekvatno zbrinjavanje neželjenog događaja i ostvarivanja maksimalnog benefita imunoterapije.

Ključne reči: melanom, inhibitor kontrolnih tačaka, imunološki posredovan neželjeni događaj, dijabetes melitus.

PEMBROLIZUMAB-INDUCED TYPE I DIABETES MELLITUS IN A PATIENT WITH METASTATIC MELANOMA – A CASE REPORT

Ana Stojković[1], Aleksandar Popović[1], Ivan Petković[1,2], Mirjana Balić[1], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Clinic of Oncology, University Clinical Center Niš, Serbia; [2] Department of Oncology, Faculty of Medicine, University of Niš, Serbia

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) lead to the persistent activation of CD4+/CD8+ T cells, shifting the immune system towards antitumor activity. Due to their unique mechanism of action, they can result in the development of a wide range of immune-related adverse events (irAEs), including the rare DM, which affects about 1% of patients.

Case Presentation: We present a 48-year-old female patient who underwent excision of a pigmented lesion in October 2022, with pathological verification of pT2a melanoma. Following a positive sentinel lymph node biopsy, a left axillary dissection was performed, verifying four tumor-in-

filtrated lymph nodes. Postoperative MSCT scans indicated the presence of subcutaneous metastases, and she was staged as IV CS. The patient had no comorbidities. Treatment was initiated with pembrolizumab 200 mg q3w. Follow-up examinations after the 4th, 8th, 12th, and 16th cycles indicated maintenance of achieved partial remission, without the development of irAEs. After the 20th cycle, the patient was hospitalized with a clinical picture of severe diabetic ketoacidosis and extremely high, unmeasurable blood glucose levels upon admission. Intravenous insulin therapy was initiated, and after stabilizing her blood glucose levels, she transitioned to subcutaneous administration. Further investigation identified high serum titers of anti-GAD antibodies, supporting an autoimmune etiology of diabetes. Considering the achievement of adequate glycemic control with insulin, it was decided to continue immunotherapy with regular follow-up by an endocrinologist.

Conclusion: ICI-induced DM represents a rare, irreversible adverse event of this therapy. Early recognition and appropriate treatment are crucial for effectively managing the adverse event and achieving the maximum benefit from immunotherapy.

Keywords: melanoma, checkpoint inhibitor, immune-related adverse event, diabetes mellitus.

OZBILJNA DERMATOLOŠKA TOKSIČNOST POVEZANA SA PRIMENOM IMATINIB MESILATA U TRETMANU METASTATSKOG GASTROINTESTINALNOG STROMALNOG TUMORA (GIST) ILEUMA: PRIKAZ SLUČAJA

Ana Stojković[1], Ivan Petković[1,2], Aleksandar Popović[1], Kristina Janković[1], Miljana Džunić[1], Jelena Krstić[1], Ana Cvetanović[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, UKC Niš, Srbija, [2] Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, Katedra za onkologiju.

Uvod: Imatinib mesilat, selektivni inhibitor tirozin kinaze, koristi se u prvoj liniji lečenja metastatskih GIST, koji čine retku grupu tumora digestivnog trakta mezenhimalnog porekla.

Prikaz slučaja: Pacijent starosti 66 godina inicijalno se prezentovao slikom akutnog abdomena u formi ileusa te je hitno operisan. Načinjena je resekcija ileuma sa patohistološkom verifikacijom GIST. Postoperativni MSCT abdomena ukazao je na postojanje promena u jetri, zbog čega je u avgustu 2023. godine načinjen PAB jetre, uz patohistološku verifikaciju sekundarnih

depozita porekla GIST-a. Pacijent bez značajnih komorbiditeta i povoljnog performans statusa (ECOG 1). Započeto je lečenje primenom Imatinib mesilata u dozi od 400 mg dnevno. Kontrolnim MSCT pregledom nakon tri meseca verifikovana je parcijalna regresija promena u jetri, te je lečenje nastavljeno istom dozom. Nakon šest meseci dolazi do razvoja kožnih promena po tipu eritemnih plaža na koži trupa i ekstremiteta praćeno svrabom, zbog čega je terapija imatinibom privremeno obustavljena. Pacijent tretiran oralnim antihistaminicima i lokalnom terapijom. Po povlačenju kožnih promena, nastavljena je terapija uz primenu redukovane doze 200 mg dnevno. Nakon 10 dana od uvođenja imatiniba u redukovanim dozama dolazi do ponovne pojave eritemnih promena na koži sa otokom donjeg desnog očnog kapka, eritema lica i diskretne deskvamacije. Sprovedena terapija sistemskim kortikosteroidima i antihistaminicima i lokalna terapija do povlačenja promena. Uzimajući u obzir visok gradus neželjenog efekta uprkos redukciji doze leka odlučeno je da se obustavi terapija imatinibom.

Zaključak: Iako su ozbiljni dermatološki neželjeni događaji relativno retki tokom primene imatinib mesilata, predstavljaju veliki klinički izazov i najčešći su uzrok trajnog prekida terapije.

Ključne reči: gastrointestinalni stromalni tumor, imatinib mesilat, dermatološki neželjeni događaj, eritrodemija.

Serious dermatological toxicity associated with the use of imatinib mesylate in the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor (gist) of the ileum – case report

Ana Stojković[1], **Ivan Petković**[1,2], **Aleksandar Popović**[1], **Kristina Janković**[1], **Miljana Džunić**[1], **Jelena Krstić**[1], **Ana Cvetanović**[1,2]

[1] Clinic of Oncology, University Clinical Center Nis, Serbia, [2] Department of Oncology, Faculty of Medicine, University of Nis, Serbia

Introduction: Imatinib mesylate, a selective tyrosine kinase inhibitor, is used as a first-line treatment for metastatic GIST, which represents a rare group of tumors of mesenchymal origin in the gastrointestinal tract.

Case presentation: Here we present a 66-year-old patient who was administered at the surgical ward with clinical presentation of ileus. An ileal resection was performed, with histopathological verification of GIST. Postoperative MSCT indicated the presence of changes in the liver, which led to a PAB liver, confirming secondary deposits of GIST origin. Treatment was initiated with imatinib mesylate at a dose of 400 mg daily. Follow-up MSCT after three months of treatment showed partial regression of liver

changes, and treatment continued at the same dose. After six months, the patient developed skin changes resembling erythematous plaques on the trunk and extremities, accompanied by itching, prompting a temporary suspension of imatinib therapy. The patient was treated with oral antihistamines and topical therapy. Once the skin changes subsided, therapy was resumed at a reduced dose of 200 mg daily. Ten days after resuming imatinib at the reduced dose, erythematous skin changes reappeared, along with swelling of the lower right eyelid, facial erythema, and mild desquamation. Systemic corticosteroid and antihistamines with topical therapy were implemented until the changes resolved. Considering the high degree of adverse effects despite dose reduction, it was decided to discontinue therapy.

Conclusion: Although serious dermatological adverse events are relatively rare during the use of imatinib, they pose a significant clinical challenge and are the most common reason for permanent discontinuation of therapy.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, imatinib mesylate, dermatological adverse event, erythroderma.

KOMPLIKACIJE OPERATIVNOG LEČENJA RECIDIVA PEDŽETOVE BOLESTI VULVE: LEČENJE I PRAĆENJE

Aleksandar Šipka[1,2], **Marina Đurić**[1], **Miroslav Tomić**[2,3], **Aljoša Mandić**[1,2]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija; [2] Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sad, Novi Sad, Srbija; [3] Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Uvod: Pagetova bolest vulve je intraepitelni adenokarcinom, koji prvenstveno nastaje iz kožnih žlezda vulve, sa ili bez postojanja konkomitantnog invazivnog adenokarcinoma. Nosi nizak mortalitet i visoku stopu lokalnog recidiva i uglavnom pogađa žene u postmenopauzi.

Pregled slučaja: Ovo je prikaz slučaja 57-godišnje žene u postmenopauzi, kojoj je histopatološki (HP) verifikovana ekstramamarna Pagetova bolest vulve (EVPD) 2014. godine i koja je podvrgnuta radikalnoj vulvektomiji sa desnostranom ingvinofemoralnom limfadenektomijom i rekonstrukciji V-Y flapom na Institutu za onkologiju Vojvodine. Devet godina kasnije, 2023. godine, pacijentkinji je nakon biopsije, HP dokazan recidiv EVPD-a. Recidiv je hirurški lečen vulvektomijom i bilateralnom rekonstrukcijom fasciokutanim V-Y režnjem. HP analiza je dokazala recidiv EVPD.

Zbog infekcijom komplikovanog zarastanja i dehiscencije rane, urađena je prva reoperacija koja je uključivala debridman rane i rekonstrukciju levostranim rotacionim režnjem. U postoperativnom toku vršena je redovna nega rane i toaleta, uz lečenje antibioticima. Zbog zarastanja komplikovanog infekcijom, nekroze tkiva i posledične dehiscencije, urađena je druga reoperacija koja je uključivala debridman rane sa ekskohleacijom granulacionog tkiva i kožnim transplantatom tipa Tiersch.

Zaključak: Pacijentkinja je otpuštena 21 dan nakon druge reoperacije u dobrom stanju. Redovno onkološko praćenje u 3. i 6. mesecu nije pokazalo recidiv, niti pogoršanje opšteg stanja ili lokalnog nalaza. Pacijentkinja se subjektivno dobro oseća i nema tegoba ili neželjenih efekata primenjenog tretmana.

Ključne reči: vulvarna ekstramamarna Pagetova bolest, EMPD, V-Y režanj, kožni transplantat tipa Tiersch

Pseudomiksom periteneuma – 20 meseci bez verifikovane progresije bolesti na trećoj liniji sistemske hemioterapije u metronomskom pristupu

Jovana Trifunović[1], **Nemanja Trifunović**[2], **Sara Filipović**[1], **Miroslav Kreačić**[1]

[1] Kliničko bolnički centar Zemun, Bolnica za onkologiju, Beograd, Srbija; [2] Kliničko bolnički centar Zemun, Klinika za hirurgiju, Beograd, Srbija

Uvod: Pseudomiksom peritoneuma (PMP) je redak klinički entitet koji se manifestuje nakupljanjem mucina u peritonealnoj šupljini. Obično se javlja usled rupture mucinoznog tumora apendiksa, ređe jajnika ili drugih delova gastrointestinalnog trakta. Incidenca iznosi 1-4 osobe na milion stanovnika godišnje. Bolest je indolentnog toka. Opcije hemioterapijskih agenasa u lečenju PMP uključuju irinotekan, oksaliplatinu, ciklofosfamid, kapecitabin, 5-fluorouracil i bevacizumab sa individualnim razlikama u efkasnosti. Tradicionalna hemioterapija često ima ograničen efekat na preživljavanje, dok istraživanja sugerišu da metronomski pristup može poboljšati kontrolu bolesti i očuvanje kvaliteta života.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja, 69 godina, na aktivnom lečenju od 2019. godine, kada je CT pregledom verifikovana karcinomatoza peritoneuma (PCI 14). Lečenje je započeto citoredukcijom i HIPEC procedurom. Histopatološki i imunohistohemijski je postavljena dijagnoza mucinoznog adenokarcinoma, a klinički i radiološki pseudomiksoma peritoneuma (Ronnet

– grade II, stadijum II) G1, stadijum IVc, mutacija KRAS gena. Nakon sprovedene dve linije standardne hemioterapije prema protokolu, došlo je do progresije bolesti i izražene toksičnosti (CIPN gr.III, neutropenija gr.IV). Trenutno je pacijentkinja na trećoj liniji hemioterapije, na metronomskim dozama kapecitabina i ciklofosfamida sa dobrom hematološkom i nehamotološkom tolerancijom. Na poslednjoj proceni u septembru 2024. godine potvrđena je stabilizacija osnovne bolesti, a vreme bez progresije bolesti (PFI) iznosi 20 meseci.

Zaključak: Metronomski pristup sa opravdanom pretpostavkom da reguliše imunski odgovor uz efekat antiangiogeneze, u trećoj liniji lečenja ostvario je PFI od 20 meseci, što sugeriše na korist ovakvog pristupa u uznapredovalim stadijumima PMP-a. Potrebna su dodatna istraživanja, kako bi se procenili dugoročni ishodi i utvrdili optimalni protokoli za primenu kod PMP-a.

Ključne reči: Pseudomiksom peritoneuma, mucinozni karcinom apendiksa, treća linija sistemske hemioterapije, metronomska hemioterapija.

PSEUDOMYXOMA PERITONEI: A PROGRESSION-FREE INTERVAL (PFI) OF 20 MONTHS ON THE THIRD LINE OF SYSTEMIC METRONOMIC CHEMOTHERAPY

Jovana Trifunović[1], **Nemanja Trifunović**[2], **Sara Filipović**[1], **Miroslav Kreačić**[1]

[1] Clinical-Hospital Center Zemun, Oncology hospital, Belgrade, Serbia; [2] Clinical-Hospital Center Zemun, Clinic for general surgey, Belgrade Serbia

Introduction: Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare condition characterized by mucin accumulation in the peritoneal cavity. It typically arises from the rupture of a mucinous tumor of the appendix but can also originate from the ovaries or other gastrointestinal tract parts. The incidence is 1-4 cases per million annually, and the disease has an indolent course. Chemotherapy options include irinotecan, oxaliplatin, cyclophosphamide, capecitabine, 5-fluorouracil, and bevacizumab, each with varying efficacy. Traditional chemotherapy has limited survival effects, while metronomic approaches may enhance disease control and quality of life.

Case Report: A 69-year-old female patient has been under active treatment since 2019, when CT scans confirmed peritoneal carcinomatosis (PCI 14). Treatment began with cytoreduction and HIPEC. Histopathological and immunohistochemical analyses confirmed the diagnosis of mucinous appendiceal adenocarcinoma, while clinical and radiological findings in-

dicated pseudomyxoma peritonei (Ronnet grade II, stage IVc), along with a KRAS gene mutation. After two lines of standard chemotherapy, the patient experienced disease progression and expressed toxicity (CIPN grade III, neutropenia grade IV). Currently, she is on the third line of chemotherapy with metronomic doses of capecitabine and cyclophosphamide, demonstrating good hematological and non-hematological tolerance. The latest assessment in September 2024 confirmed stabilization disease, with a progression-free interval (PFI) of 20 months.

Conclusion: The metronomic approach, with a justified assumption of regulating immune response and impacting antiangiogenesis, achieved a PFI of 20 months in third-line treatment, suggesting its benefit in advanced stages of PMP. Further research is needed to evaluate long-term outcomes and establish optimal protocols for PMP treatment.

Keywords: Pseudomyxoma peritonei, mucinous carcinoma of the appendix, third-line systemic chemotherapy, metronomic chemotherapy.

PNEUMONITIS KAO NEŽELJENI EFEKAT PRIMENE IMUNOLOŠKE TERAPIJE: PRIKAZ SLUČAJA

Marija Urošević, Zoran Tomašević

Opšta bolnica Acibadem BelMedic, Beograd, Srbija

Uvod: Primena imunoterapije značajno je doprinela proširenju terapijskog obima za onkološke pacijente. Danas je primena imunološke terapije uz hemioterapiju standard u lečenju ekstenzivnog stadijuma SCLC. I mada je toksičnost imunoterapije značajno manja od primene hemioterapeutika, neophodno je znati da je moguća pojava neželjenih efekata, među kojima je pneumonitis jedan od najozbiljnijih.

Prikaz slučaja: Prezentovana je pacijentkinja starosti 70 godina, sa dijagnozom mikrocelularnog karcinoma pluća, kod koje je lečenje inicijalno započeto primenom hemio-imunoterapije po režimu Etoposide-Carboplatin-Durvalumab. Zbog MR pregledom utvrđene solitarne promene u CNS-u primenjena je i stereotaksična radioterapija. Nakon sprovedenog trećeg ciklusa, dolazi do pojave neutropenije gradus 4, kao i SIADH, kada je učinjena procena stanja bolesti. CT-om je ustanovljena parcijalna remisija bolesti, dok je MR endokranijuma pokazao regresiju za više od 50%. Zbog ispoljenih neželjenih efekata, lečenje je nastavljeno samo imunoterapijom. Tri nedelje kasnije pacijentkinja se prezentovala sa teškom dispneom, uz znake respiratorne i srčane insuficijencije. CT nalaz pokazao je veće slivene zone

GG opacifikacija, izgleda intersticijalnih konsolidacija. Kompletan nalaz odgovarao je intersticijskoj pneumoniji – pneumonitisu gr. 3, dominantno kao posledica primenjene imunoterapije. Pacijentkinja je hospitalizovana u jedinici intenzivne nege, lečena je metilprednizolonom u dozi od 2mg/kg, uz istovremenu primenu trodnevne intravenske terapije imunoglobulinima. Na primenjene mere lečenja ostvarena je skoro potpuna klinička restitucija. Imajući u vidu ispoljene komplikacije imunološke terapije, dalja primena iste je kontraindikovana.

Zaključak: Slučaj ukazuje na značaj kliničkog praćenja pacijenata na imunoterapiji. Rana dijagnoza i tretman su krucijalni za povoljan ishod nakon ispoljavanja neželjenih efekata, a potom i odluku o daljem modalitetu lečenja.

Ključne reči: mikrocelularni karcinom pluća, pneumonitis, imunoterapija, durvalumab

Literatura

1. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. Nat Rev Cancer. 2017; 17(12): 725-737. doi:10.1038/nrc.2017.87
2. Saida Y, Watanabe S, Kikuchi T. Extensive-stage small-cell lung cancer: current landscape and future prospects. Onco Targets Ther. 2023;16:657-671. doi:10.2147/OTT.S272552. PMCID: PMC10404428; PMID: 37551311
3. Lim CA, Ghosh S, Morrison H, Meyers D, Stukalin I, Kerba M, et al. Durvalumab-associated pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a real-world population study. Curr Oncol. 2023;30(12):757. doi:10.3390/curroncol30120757. PMCID: PMC10742980; PMID: 38132391.

Opstrukcija debelog creva uzrokovana metastazom karcinoma dojke

Teodora Uroševi[1,2], **Jelena Perović**[1,2], **Stela Novak**[1], **Đorđe Belić**[1]

[1] Institut za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici; [2] Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Uvod: Metastaze karcinoma dojke u debelo crevo su izuzetno retke, sa incidencom javljanja koja je češća kod invazivnog lobularnog karcinoma dojke, negokodduk talnog.

Prikaz slučaja: Žena starosti 65 godina sa pozitivnom porodičnom anamnezom za karcinom dojke se u februaru 2018. Javila na Institut za onkologiju Vojvodine, nakon što je samopregledom napipala promenu leve dojke. Urađen je UZ pregled, core biopsija uočene promene. PH: CDI G3, ER 0 PR 0, HER2 3+, Ki67 35%. Potom urađeni CT grudnog koša i abdomena: bez prisustva bolesti. Indikovana je neoadjuvatna terapija-IV ciklusa AC, potom Docetaxel/Trastuzumab IV ciklusa. Nakon toga bolesnica je operisana 29.01.2019. kada je urađena segmentektomija leve dojke, bez disekcije aksile zbog negativnog SN. Definitivni PH: CDI, HG3, pT1c, LN 0/1, ER 0, PR0, Her2 3+, Ki67 72%. Indikovana je postoperativna zračna terapija i Trastuzumab godinu dana, do novembra 2019. Tri godine nakon završene terapije i redovnog praćenja bolesnica je hitno operisana u stanju ileusa 28.12.2022. kada je urađena desna hemikolektomija sa ileostomom. Definitivni PH: Metastaza u zidu debelog creva u prvom redu porekla karcinoma dojke- GATA3 +++, Mamoglobin +++, GCDF +, estrogen -. LN (4/7). ER 0 PR 0 HER 2: 3+, Ki-67 25%.

Zaključak: Metastaza invazivnog duktalnog karcinoma dojke u zid debelog creva sa posledičnom crevnom opstrukcijom je redak entitet sa svega par opisanih slučajeva u literaturi. Svaki tumor debelog creva kod pacijenata sa prethodnim malignitetom treba da pobudi sumnju na mogućnost atipčnih metastaza.

Ključne reči: karcinom dojke, ileus, atipične metastaze, metastaza u debelo crevo

BOWEL OBSTRUCTION CAUSED BY BREAST CANCER METASTASIS

Teodora Urošević[1,2], Jelena Perović[1,2], Stela Novak[1], Đorđe Belić[1]

[1] Oncology Institute of Vojvodina (OIV) in Sremska Kamenica; [2] Faculty of Medicine, University in Novi Sad

Introduction: Metastases of breast cancer in the colon are extremely rare, with a higher incidence associated with invasive lobular breast cancer compared to ductal.

Case Presentation: A 65-year-old woman with a positive family history of breast cancer presented to MDT in February 2018 after finding a lump in her left breast during a self-exam. An ultrasound examination and core biopsy of the observed change were performed. Pathology: CDI G3, ER 0, PR 0, HER2 3+, Ki67 35%. Subsequently, a CT of the chest and abdomen was performed: no evidence of disease. Neoadjuvant therapy was indicated - IV cycles of AC, followed by Docetaxel/Trastuzumab for

IV cycles. After that, the patient underwent surgery on January 29, 2019, where a segmentectomy of the left breast was performed without axillary dissection due to a negative sentinel node. Definitive pathology: CDI, HG3, pT1c, LN 0/1, ER 0, PR 0, Her2 3+, Ki67 72%. Postoperative radiotherapy and Trastuzumab were indicated for one year until November 2019. Three years after completing therapy and regular follow-up, the patient was urgently operated on in a state of ileus on December 28, 2022, where a right hemicolectomy with ileostomy was performed. Definitive pathology: Metastasis in the colon's wall primarily originating from breast cancer - GATA3 +++, Mammoglobin +++, GCDF +, estrogen -. LN (4/7). ER 0, PR 0, HER 2: 3+, Ki-67 25%.

Conclusion: Metastasis of invasive ductal breast cancer to the colonic wall resulting in intestinal obstruction is a rare entity with only a few described cases in the literature. Any colon tumor in patients with a previous malignancy should raise suspicion for the possibility of atypical metastases.

Keywords: breast cancer, ileus, atypical metastases, metastasis to the colon

Analiza faktora na hromozomsku nestabilnost u perifernim limfocitima kod pacijentkinja sa karcinoma endometrijuma

Aleksandra Marković[1], Marija Živković Radojević[2,3], Neda Milosavljević[2,3], Miloš Grujić, Olivera Milošević-Đorđević[4,5]

1 Institut za informacione tehnologije, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija; 2 Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Katedra za kliničku onkologiju

Uvod: Karcinom endometrijuma je jedan od najčešćih invazivnih ginekoloških maligniteta u razvijenim zemljama. U Srbiji, ovaj karcinom zauzima šesto mesto po učestalosti među malignim oboljenjima kod žena, sa približno 700 novih slučajeva dijagnostikovanih svake godine.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje hromozomske nestabilnosti u limfocitima periferne krvi pacijentkinja sa karcinomom endometrijuma u odnosu na potencijalne faktore rizika.

Metoda: U istraživanju je učestvovalo 60 ispitanica, uključujući 30 pacijentkinja sa novodijagnostifikovanim karcinomom endometrijuma (prosečna starost 67,77 ± 7,99 godina) i 30 zdravih kontrolnih žena (prosečna starost 60,23 ± 11,55 godina). Hromozomska nestabilnost procenjena je korišćenjem citokinezis-blok mikronukleus (CBMN) testa.

Rezultati: Rezultati su pokazali da pacijentkinje sa karcinomom imaju značajno povećanu prosečnu učestalost mikronukleusa (MN) i nukleusnih pupoljaka (NP) u poređenju sa zdravim kontrolama (MN: 18,20 ± 2,50 naspram 8,33 ± 1,83; NP: 1,00 ± 1,20 naspram 0,10 ± 0,31; $p < 0,0005$). Prosečna učestalost nukleoplazmatskih mostova (NM) i indeks nukleusne deobe (nuclear division index – NDI) nisu pokazali značajne razlike između grupa (NM: 0,03 ± 0,18 naspram 0,00 ± 0,00; NDI: 1,52 ± 0,20 naspram 1,55 ± 0,15; $p > 0,05$). Višestruka linearna regresiona analiza ukazala je na značajan uticaj zdravstvenog stanja (dijagnoza), patohistološki gradus tumora, indeksa telesne mase i broja trudnoća na nivo hromozomske nestabilnosti kod pacijentkinja ($p < 0,0005$), dok starost, pušačke navike, mesto prebivališta, broj abortusa i spontanih pobačaja nisu pokazali značajnu povezanost.

Zaključak: Rezultati sugerišu da pacijentkinje sa karcinomom endometrijuma imaju povećanu hromozomsku nestabilnost u limfocitima koja je detektovana kroz povećanu prosečnu učestalost MN i NP. Ova nestabilnost je u korelaciji sa faktorima rizika kao što su zdravstveno stanje, patohistološki gradus tumora, indeks telesne mase i broj trudnoća, što ukazuje na potencijalnu primenu u praćenju i prognoziranju toka bolesti.

Ključne reči: karcinom endometrijuma, limfociti periferne krvi, hromozomska nestabilnost

37TH SYMPOSIUM OF ONCOLOGY NURSES-TECHNICIANS OF SERBIA

37. SIMPOZIJUM MEDICINSKIH SESTARA-TENHIČARA ONKOLOŠKIH INSTITUCIJA REPUBLIKE SRBIJE

15–16. novembar 2024. • „Sava centar“ • Beograd, Srbija

Dragan Kodžo
Predsednik Sekcije sestara u onkologiji UMSTBS

Slađana Sokolović
Sekretar Sekcije sestara u onkologiji UMSTBS

Stručni odbor

Mirjana Gavrilović, dipl. def., vms, predsednik
Jasmina Paunković, vms
Suzana Momčilović-Stojković, vms
Dragan Kodžo, mss, specijalista kl. nege
Vera Mandić, vms
Dragana Mušikić Kraker, vms
Danica Pavlović, vms
Slađana Sokolović, vms
Snežana Ćurić, vms
Zorica Marinković,vms
Nataša Bakić, vms
Jelica Perović, vlt
Tanja Šljivić-Bojić, vms
Vesna Radojičić, vms
Jasmina Subotić, vms
Sandra Spajić, vms

Organizacioni odbor

Slađana Sokolović, vms,
predsednik
Jelisaveta Vidosavljević, vss
Milica Damjanov, ms
Sanela Mitrović vss

MODALITETI LEČENJA HOČKINOVOG LIMFOMA – SESTRINSKI ASPEKTI

HEMIOTERAPIJSKI PRISTUP U LEČENJU OBOLELIH OD HOČKINOVOG LIMFOMA

Kristina Stošić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Hodgkinov limfom je maligno oboljenje limfocitnog tkiva čija je osnovna karakteristika bujanje Reed-Sternbergovih ćelija što za posledicu ima oticanje limfnih čvorova. Kod ovog tipa limfoma ćelije u limfnom sistemu rastu abnormalno brzo i mogu se širiti van limfnog sistema.

Dominantan znak u kliničkoj slici su prisutni uvećani limfni čvorovi bez simptoma. U zavisnosti od napretka bolesti mogu se javiti i drugi simptomi poput, povišene telesne temperature, noćnog znojenja, gubitka telesne težine i jedan vrlo specifičan simptom, a to je svrab.

Svi ovi simptomi nisu sigurni znaci HL-a tako da ukoliko su prisutni, važno je posetiti lekara kako bi se pravovremeno postavila dijagnoza i ukoliko je potrebno, započela adekvatna terapija.

Potrebno je da se urade laboratorijske analize kao i neophodna dodatna dijagnostika sa ciljem procene raširenosti bolesti u vidu CT-a, MR, PET CT-a, limfografije, biopsija natečenih limfnih čvorova i koštane srži je potrebna da bi se postavila konačna dijagnoza.

U lečenju HL-a najčešće se primenjuje kombinacija hemio i radioterapije. Dugi niz godina glavna terapija je bila hemioterapija.

Ciljevi rada:

1. Sagledati najčešće primenjvane hemioterapijske protokole u lečenju obolelih;

2. Sagledati najčešće kolaborativne probleme i sestrinske dijagnoze po protokolu zdravstvene nege u toku specifičnog hemioterapijskg tretmana;

3. Sagledati specifičnost sestrinskih intervencija u prevenciji i zbrinjavanju istih.

Diskusija: Najčešća hemioterapija za Hodgkin je poznata kao ABVD, sačinjena od četiri leka: Adriablastin, Bleomicin, Vinblastin, Dakarbazin i vrlo često je kombinovana sa zračnom terapijom.

Znatno agresivniji polihemioterapijski protokol je „eskalirani" BEACOPP: Bleomicin, Etoposid, Adriablastin, Ciklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednison koji daje veću stopu preživljavanja ali uz rizik od neposredne povećane odložene toksičnosti terapije.

Kod bolesnika koji imaju refraktornu bolest kao i kod onih kod kojih se bolest vrati standard lečenja podrazumeva primenu nekog od salvage protokola (protokoli spasavanja).

Kolaborativni problem: Hipertensio arterialis, Mukozitis.

Sestrinske dijagnoze: Rizik za nastanak infekcije usled leukoneutropenije, Deficit znanja o bolesti i lečenju usled nedovoljne informisanosti što se manifestuje željom za informisanjem

Zaključak: Hodgkinov limfom jedna je od brojnih nedovoljno istraženih bolesti koja svakodnevno predstavlja velik izazov u lečenju i oporavku obolelih. Medicinska sestra je 24h dnevno uz pacijenta i upravo je ona ta koja prva primećuje prisutne poteškoće, brige i strahove pacijenta. Prevazilaženje tih problema je lakše ukoliko su pacijentima dostupne informacije o bolesti i ukoliko postoje grupe koje će im pružiti podršku. U Srbiji postoji Udruženje obolelih od limfoma - LIPA, koje pruža podršku obolelima od limfoma i hronične limfocitne leukemije, dok je 15. septembar Svetski dan borbe protiv limfoma. Cilj obeležavanja ovog dana je podizanje nivoa informisanosti o ovoj ozbiljnoj bolesti koja često nije prepoznata na vreme.

Ključne reči: Hodgkin limfom, hemioterapija, neželjena dejstva

Primena ciljane terapije u lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma – Brentuximab vedotin

Milena Lovas

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: U lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma hemioterapija je jedan od čestih terapijskih opcija i podrazumeva primenu kombinacije različitih citotiksičnih lekova, koji dovede do uništenja malignih ćelija. Kako hemioterapijski agensi nisu selektivni tj. pogađajući i uništavajući maligne ćelije oni istovremeno svoje dejstvo ispoljavaju i na neke od zdravih ćelija, i to samo onih koje karakteriše brza proliferacija, što može rezultirati različitim manifestacijama toksičnosti.

Međutim, poslednjih decenija dolazi do značajnog napretka u sistemskom lečenju Hočkinovog limfoma i to zahvaljujući uvođenju ciljane terapije odnosno inovativnog leka Adcetris – Brentuximab Vedotin, čiji mehanizam dejstva ima za cilj da uništi samo ćelije HL, pri čemu zdrave ćelije ostaju pošteđene. Primenjuje se kod pacijenata kod kojih je došlo do ponovne pojave bolesti nakon transplantacije matičnih ćelija ili kod pacijenata kod kojih nije moguće uraditi transplantaciju, a koji su primili bar dva hemioterapijska protokola.

Cilj rada: Ukazati na značaj sestrinskih intervencija u inovativnom lečenju Hočkinovog limfoma tokom primene leka Adcetris (Brentuximab Vedotin).

Diskusija: Terapijskim protokolom je predviđeno da se lek primenjuje u ciklusima, u intervalima od 21 dana i treba se nastaviti do: najviše 16 ciklusa, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Lek Adcetris – Brentuximab Vedotin rekonstituišu i aplikuju edukovane medicinske sestre. Primenjuje se intravenskim putem, u vidu infuzije, u trajanju od 30-60 minuta. Tokom prve aplikacije leka neophodno je da lekar i medicinska sestra nadgledaju pacijenta kako bi se na vreme sanirala potencijalna neželjena dejstva leka.

U cilju sprečavanja i ublažavanja eventualnih neželjenih efekata leka onkološka sestra, po protokolu i nalogu lekara aplikuje pacijentima, 30 min pre primene monoklonskog tela, premedikaciju, koja se sastoji od antihistaminika, kortikosteroida i paracetamola.

Zaključak: Uvođenjem leka Adcetris – Brentuximab Vedotin značajno je efikasniji pristup u lečenju pacijenata sa Hočkinovim limfom u poređenju sa standardnim režimom lečenja, posebno u uznapredovalom stadijumu ili kod prethodno lečenih pacijenata, samim tim primena leka Adcetris pacijentima je omogućila duži i bolji kvalitet zivota.

U eri uvođenja inovativnih lekova, medicinska sestra se, kao neizostavan član multidisciplinarnog tima u lečenju obolelih od HL-a, susreće sa izazovima u inovacijama. Kontinuirana edukacija u savremenoj sestrinskoj predstavlja jedan od ključnih faktora za unapređenje sestrinskog delokruga rada.

Ključne reči: Adcetris, Hočkinov limfom, ciljana terapija

Radioterapijski pristup u lečenju Hočkinovog limfoma

Jelena Cigulajkić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Hočkin limfom je maligno, limfoproliferativno oboljenje.

Vodeću ulogu u lečenju Hočkin limfoma ima hemioterapija uvođenjem inovativnih pristupa lečenju, dok je radioterapija svojim tehnološkim napretkom našla svoje značajno mesto u lečenju ovog oboljenja. Radioterapija se može koristiti samostalno ili u kombinaciji sa hemioterapijom, u zavisnosti od stadijuma bolesti.

Ciljevi rada:

1. Radioterapija je isporuka odgovarajuće doze na volumen tumora uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva.

2. Veoma bitnu kariku u sprovođenju radioterapije čini rad na aparatime od strane viših radioloških tehničara.

Diskusija: Radioterapija je grana medicine koja koristi jonizujuće zračenje za uništavanje malignih tumora ili usporavanje njihovog daljeg napredovanja.

Sprovodi se pomoću mašine nazvane linearni akcelerator koji proizvodi visokoenergetske zračne snopove koji prodiru u tkivo.

Radioterapija je lokalna terapija koja deluje samo u delu tela koji se tretira. Zračenje može biti usmereno na zahvaćene limfne čvorove i okolno područje, gde je bolest mogla napredovati.

Aktivnosti višeg radiološkog tehničara u procesu lečenja Hočkin limfoma:

- Upoznavanje pacijenta sa procedurom za CT simulaciju,
- Pozicioniranje i imobilizacija,
- Izvođenje CT simulacije,
- Priprema i edukacija pacijenta, gde se objašnjava procedura izvođenja radioterapijskog tretmana,
- Pozicioniranje i imobilizacija pacijenta u radioterapijski položaaj na linearnom akceleratoru.
- Verifikacija radioterapiskog plana pomoću imidžinga (kV i MV portala) nakon čega se vrši provera preciznosti pozicioniranja pacijenta,
- Isporuka doze u skladu sa planom,
- Dokumentovanje procedure u elektronskoj i pisanoj formi (zračni karton),
- Zbrinjavanje pacijenta nakon obavljenog tretmana.

Informacioni sistem koji se nalazi u komandnoj sobi ispred terapijskog bunkera prati sve parametre funkcionisanja akceleratora, parametre plana za sprovođenje terapije: ugao gentrija, ugao kolimatora, veliĉina polja, pozicioniranje stola, položaj lamela multilamelarnog kolimatora, statiĉki ili dinamiĉki režim rada, vrsta i kvalitet zračenja, primenjenu dozu, intenzitet snopa zraĉenja. Komandna soba je takođe opremljena audiovizuelnim nadzorom pacijenta.

Postoje novi pristupi u lečenju Hočkin limfoma koji štede pacijenta od pojačane toksičnosti terapije, a donose korist u lečenju.

Planirani ciljni volumen (PTV) treba precizno odrediti da ne bi došlo do nepotrebnog izlaganja zraĉenju zdravog tkiva ali da ne dodje do podzraĉivanja tumora. To se postiže razliĉitim tehnikama planiranja tretmana, Savremene metode imidžinga nam daju više informacija o položaju tumora, a kod pokretnih meta koje su zavisne od respiratornog pomeranja, smanjenje PTV margine je moguće postići zračenjem u određenoj fazi respiracije.

Korist i rasprostranjenost primene respiratornog gejtinga predstavlja prioritet za poboljšanje kvaliteta i rezultata radioterapije.

Zaključak: Zračna terapija predstvlja značajan terapijski pristup u kombinovanom lečenju Hočkin limfoma. Kombinovanim terapijskim pristupom poboljšani su rezultati lečenja, a napredne tehnike radioterapije smanjiće rizik za neželjene efekte.

Ključne reči: Radioterapija, respiratorni gejting, radiološki tehničar

Značaj medicinske sestre kod transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma

Slobodanka Zelić

Klinika za hematologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Uvod: Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (TMĆH) je terapijska metoda koja podrazumeva proces zamene oštećene ili uništene koštane srži novim, zdravim ćelijama. Može biti: alogena (donorska) ili autologna. Kod alogene je donor srodna ili nesrodna osoba, a kod autologne bolesnik dobija sopstvene, zdrave matične ćelije uzete pre nastanka bolesti ili, mnogo češće, u toku bolesti ili u procesu samog lečenja.

Diskusija: TMĆH na Klinici za hematologiju UKCS se sada obavlja na Odeljenju za transplantaciju, u sterilnom bloku. Postupak odvajanja matičnih ćelija iz cirkulacije se naziva afereza. Sestrinske intervencije predstavljaju: uzimanje krvi, praćenje vitalnih parametara, asistiranje pre, tokom i nakon izvođenja afereze. Pre same TMĆH bolesnici primaju kondicioni režim, tj. Standardni protokol hemioterapije „BEAM" ili SBV. Sestrinske intervencije podrazumevaju: negu bolesnika, praćenje vitalnih parametara i primenu ordinirane terapije.

Sestrinske intervencije u izvođenju TMĆH: priprema bolesnika, praćenje vitalnih parametara, pre, u toku i nakon izvođenja TMĆH, uzimanje krvi za laboratorijske analize, sprovođenje ordinirane terapije.

Oporavak nakon TMĆH se očekuje nakon 10-14 dana, tokom kojih je medicinska sestra konstantno opservira pacijenta.

Cilj rada: Ukazati na značaj specifičnosti rada u postupku pripreme, u samom izvođenju i posttransplantacionom periodu kod bolesnika sa Hočkinovim limfomom.

Metodologija: Deskriptivna.

Zaključak: TMĆH predstavlja vrlo kompleksan proces kroz koji prolazi pacijent u sklopu lečenja, samim tim je dobro edukovana medicinska sestra važan član tima u transplantaciji bolesnika sa Hočkinovim limfomom.

HITNA STANJA U ONKOLOGIJI

SINDROM TUMORSKE LIZE

Tamara Ursulović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Sindrom tumorske lize (Tumor Lysis Syndrome, TLS) je ozbiljna i potencijalno po život opasna komplikacija koja nastaje kao rezultat brzog razlaganja tumorskih ćelija, bilo spontano ili nakon terapije protiv raka, kao što su hemoterapija ili zračenje. Zahteva brzo prepoznavanje i intervenciju TLS se najčešće javlja kod pacijenata sa visoko proliferativnim tumorima, kao što su limfomi (posebno Burkitov limfom) i leukemije, ali se može pojaviti i kod drugih vrsta solidnih tumora.

Mehanizam nastanka: Kada se tumorske ćelije brzo razlažu, oslobađaju se njihove intracelularne komponente u krvotok, što dovodi do: 1. Hiperurikemije: Zbog oslobađanja velikih količina nukleinskih kiselina koje se razlažu na mokraćnu kiselinu. 2. Hiperfosfatemije: Povećana razina fosfata u krvi zbog oslobađanja iz ćelija. 3. Hiperkalemije: Kalij iz unutrašnjosti ćelija dospeva u krvotok, što može izazvati srčane aritmije. 4. Hipokalcemije: Povećani nivo fosfata vezuje kalcijum, što smanjuje nivo slobodnog kalcijuma u krvi i može uzrokovati mišićne grčeve i tetaniju.

Klinička slika:

1. Gastrointestinalni simptomi: Mučnina, povraćanje, dijareja
2. Bubrežna insuficijencija: Zbog taloženja kristala mokraćne kiseline i kalcijum-fosfata u bubrezima.
3. Srčane aritmije: Zbog poremećaja u koncentracijama elektrolita (kalijuma, kalcijuma).
4. Neurološki simptomi: Konvulzije, mišićna slabost, trnci.

Prevencija i lečenje: Prevencija TLS-a je ključna, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom.

Mere uključuju:

1. Hidratacija: Održavanje adekvatnog unosa tečnosti kako bi se sprečilo taloženje kristala u bubrezima.
2. Alopurinol ili Rasburikaza: Lekovi koji smanjuju proizvodnju mokraćne kiseline ili ubrzavaju njeno razlaganje.
3. Kontrola elektrolita: Redovno praćenje i korigovanje nivoa kalijuma, kalcijuma i fosfata u serumu. U slučaju pojave TLS-a, terapija uključuje intenzivnu hidrataciju, korekciju elektrolitskih disbalansa, lečenje bubrežne insuficijencije (ponekad uz primenu dijalize) i suportivnu terapiju.

Ključne reči: sindrom tumorske lize, simptomi, prevencija, lečenje

Reference:

1. Williams SM, Killeen AA. Tumor Lysis Syndrome. Arch Pathol Lab Med. 2019 Mar; 143(3): 386–393. [PubMed]
2. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies. J Oncol. 2017; 2017: 9684909. [PubMed]
3. Patel KK, Brown TJ, Gupta A, Roberts T, Marley E, Li HC, Sadeghi N. Decreasing Inappropriate Use of Rasburicase to Promote Cost-Effective Care. J Oncol Pract. 2019 Feb; 15(2): e178–e186. [PubMed]
4. Calvo Villas JM. Tumour lysis syndrome. Med Clin (Barc). 2019 May 17; 152(10): 397–404. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.10.029. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612747. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612747/

KOMPRESIJA KIČMENE MOŽDINE – MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U LEČENJU I ZDRAVSTVENOJ NEZI

Snežana Sekulić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Kompresija kičmene moždine spada u urgentna stanja onkologije čime se ističe značaj pravovremene dijagnoze i primena adekvatne terapije. Kompresija nastaje kada primarni ili tumor metastatskog porekla vrši pritisak na kičmenu moždinu. Primarni tumori kičmene moždine su retki .Metastatski tumori kičmene moždine najčešće se viđaju kod primarnih tumora dojke, pluća i prostate. U 10% slučajeva primarni tumor se ne dijagnostikuje. U 70% slučajeva se javljaju u torakalnoj kičmi, 20% lumbosakralnoj i 10% cervikalnoj.

Kompresija kičmene moždine predstavlja najozbiljniju komplikaciju metastatskih tumora kičme. Simtomi mogu biti akutni, ali i postepeni. Bol je najčešći simptom . Javlja se na mestu kompresije, konstatnan je i intenzivan, može se pojačati pri pokretima, kašlju, fizičkom naporu. Neurološki poremećaji (slabost, utrnulost pojedinih delova tela od pareze do paralize , nedostatak koordinacije pokreta, smanjen nivo senzibiliteta), poremećaji funkcije sfinktera.

Lečenje ima multidisciplinaran pristup, ceo tim zdravstvenih radnika individualno zavisno od stadijum bolesti pristupa lečenju . Od dijagnostickih procedura kod komprsije kičmene moždine najpreciznija je magnetna rezonanca cele kičme. Lečenje ima za cilj da uspostavi kontrolu bola, poboljša neurološke funkcije, spreči komplikacije. Lečenje se moze sprovesti

hirurgijom ili palijativnom radioterapijom. Palijativna radioterapija je najčesći izbor lečenja za većinu pacijenata sa kompresijom kičmene mozdine. Hirurgija je pogodna za pacijente u dobroj kondiciji i bez komorbiditeta, metastaze lokalizovane na jednom nivou kičme, pacijenata sa nepoznatom primarnom lokalizacijom bolesti. Od velikog značaja ima i primena simptomatske i suportivne terapija (visoke doze kortikosteroidne terapije i terapija za bol). Medicinske sestre kao deo multidisciplinarnog tima najviše vremena provodi sa pacijentom. Medicinska sestra prva u timu može da uoči i prepozna simptome kompresije kičmene moždine, primeni ordiniranu terapiju i evidentira sve promene kod pacijenta, kontinuirano planira zdravstvenu negu.

Multidisciplinaran pristup omogućuje pravovremeno otkrivanje dijagnoze, primenu aekvatne terapije, smanjenje neuroloških tegobe i komplikacije tokom lečenja, omogućuje adekvatnu zdravstvenu negu i poboljšava kvalitet života pacijenata.

Ključne reči: kompresija kičmene moždine, tumori kičmene moždine, neurološki poremećaji, multidisciplinarni pristup

Reference:

1. Prof. dr Plešinac-Karapandžić V. Nacionalni radioterapijski protokoli za lečenje malignoma. Beograd 2022.god.
2. Nikitović M, Stojanović Rudnić S, Arsenijević T, Stanić D, Tomašević A, Bokun. J. Praktikum iz kliničke onkologije sa radioterapijom, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu: 2022.
3. Lavy C, Marks P, Dangas K, Todd N. Cauda equina syndrome-a practical guide to definition and classification. Int Orthop. 2022 Feb; 46(2): 165–169. doi: 10.1007/s00264-021-05273-1. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34862914 Free PMC article.
4. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv166-iv191. doi: 10.1093/annonc/mdy152. PMID: 30052758.
5. Mileusnić Dušan, Marošević Goran, Durbaba Mirjana Radijaciona onkologija, Banja Luka, 2020. god.

POZICIONIRANJE, IMOBILIZACIJA I VERIFIKACIJA PLANA U RADIOTERAPIJI KOD SINDROMA VENE KAVE SUPERIOR

Kristina Jovanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

Uvod: Sindrom vene kave superior predstavlja skup simptoma i znakova nastalih usled opstrukcije venske i limfne drenaže u gornjem delu grudnog koša, glave i gornjih ekstermiteta. Najčešći uzročnici sindroma vene kave superior su maligni tumori:sitnoćelijski karcinom bronha (75%–80%), maligni limfomi (8%–10%), drugi primarni tumori medijastinuma, metastatski maligni tumori karcinoma dojke.

Simptomi su hemodinamske (edem lica , vrata, gornjeg toraksa, dojki i gornjih ekstremiteta,distenzija jugularnih vena,periorbitalni edem ,crvenilo i edem konjuktiva,pletora ,kompezatorna tahikardija), respiratorne (dispnea i neproduktivan kašalj,promuklost,stridor,bol u grudima,disfagija) i neurološke prirode (glavobolje ,smetnje sa vidom, sinkopa, letargija, iritabilnost,izmenjen mentalni status).

Osnovni cilj lečenja je smanjenje opstrukcije i ublažavanja simptoma .Primenjuje se farmakološka terapija a zavisno od histološke dijagnoze primarnog tumora primenjuje se radio ili hemioterapija. Hemioterapija je terapija izbora kod hemiosenzitivnih a radioterapija kod radiosenzitivnih tumora.

Aktivnosti višeg radiološkog tehničara :

1. Upoznavanje pacijenta sa procedurom rada na CT-simulatoru:
   Pre početka procedure CT-simulacije, RT-tehničar upućuje pacijenta u samu proceduru, objašnjava tehniku rada i svrhu izvodjenja same procedure.
2. Pozicioniranje, sistem za imobilizaciju grudnog koša:
   Pozicioniranje pacijenta u supinaciji, podignute ruke iznad glave, imobilizacija pacijenta pomoću različitih imobilizacionih sredstava, kako bi se sprečila pokretljivost pacijenta u toku tretmana i postigla reproducibilnost položja pacijenta, kakao na CT-simulatoru, tako i na linearnom akceleratoru.
   Markira se položaj izocentra laserima, a zatim se CT snimci importuju u sistem za planiranje.
   Svi podaci o pozicioniranju se unose u zračni karton, a pozicija pacijenta se fotografiše i unosi u elektronski karton pacijenta.
3. Verifikacija radioterapijskog plana i rad na linearnom akceleratoru:
   Verifikaciju radioterapijskog plana vrši radijacioni onkolog, neposredno pre samog početka zračnog tretmana pacijenta.Pacijent se pozicionira istom imobilizacionom opremom, ko i na CT-simula-

toru. Pozicioniranje se vrši prema markacijama na pacijentu (laserskim sistemom).
Pomeranje pacijent stola (po x,y i z osi), prema prametrima RT plana.
Portal imaging (AP,LL,KV KV, CBCT, Cone Beam CT).
Upoređivanje sa DRR-om i aktuelno dobijenom pozicijom.

4. Kontrola pacijenta tokom zračnog tretmana:
Portal imaging (KVKV,CBCT) radi se prva tri puta, a zatim jednom nedeljno, a po potrebi i češće.

Primena radioterapije kod sindroma vene cave superior je ključna u sprečavanju komplikacija i smanjenju mortaliteta.

Ključne reči: Sindrom vene kave superior, radioterapija, pozicioniranje, imobilizacija, verifikacija

Reference:

1. Prof. dr Plešinac-Karapandžić V. Nacionalni radioterapijski protokoli za lečenje malignoma. Beograd 2022.god.
2. M, Stojanović Rudnić S, Arsenijević T, Stanić D, Tomašević A, Bokun. J. Praktikum iz kliničke onkologije sa radioterapijom, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu: 2022.
3. Mileusnić Dušan, Marošević Goran, Durbaba Mirjana Radijaciona onkologija, Banja Luka, 2020. god.
4. BMJ Case Rep . 2024 May 8;17(5):e260690. doi: 10.1136/bcr-2024-260690. Malignant superior vena cava obstruction
Pitchaporn Yingchoncharoen 1 , Sebastian Sanchez 1 , Mahmoud Alsuwayah 1 , Mahmoud Abdelnabi 2
5. J Cardiovasc Surg (Torino). 2022 Dec; 63(6): 674–681.
doi: 10.23736/S0021-9509.22.12448-1.
Interventions for superior vena cava syndrome
Indrani Sen 1 , Manju Kalra 2 , Peter Gloviczki 2

ZBRINJAVANJE HITNIH STANJA KOD OBOLELIH OD AKUTNIH LEUKEMIJA

Živanka Marinković

Klinika za hematologiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije

Uvod: Akutne leukemije (AL) su maligne klonske bolesti matične ćelije hematopoeze koje se karakterišu prisustvom nezrelih hematopoetskih ćelija.koje potiskuju normalnu hematopoezu i dovode do pancitopenije

(smanjenog stvaranja eritrocita,trombocita i granulocita). Infiltracija zahvata i druge organe i tkiva.

Dijagnoza AL se postavlja na osnovu simptoma,fizičkog nalaza, laboratorijskih analiza, a potvrđuje analizama koštane srži.

Cilj lečenja je brzo postizanje kompletne ramisijebolesti,ase sprovodi primenom sistemske hemioterapije uz obaveznu profilaksu leukemije CNS.

Urgentna stanja u AL mogu da se razviju i pri postavljanju dijagnoze kao i u svim fazama lečenja. Najveći broj komplikacija se očekuje u periodu aplazije koštane srži.

Urgentna stanja koja se javljaju pri postavljanju dijagnoze ali i tokom lečenja su: anemija, hemoragijski sindrom zbog trombocitopenije i DIK-a, postransfuzione reakcije, febrilna neutropenija i infekcije, leukostaza.

Urgentna stanja u toku lečenja AL su vezana za primenu hemioterapije: sindrom lize tumor, metabolički poremećaji, plućni infiltrati, hemoragični cistitis, ATRA sindrom kodAPL, mučnina i povraćanje, tromboze.

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) je stečeni poremećaj hemostaze. DIK se karakteriše brojnim trombozama u malim krvnim sudovima koje mogu dovesti do ireverzibilnog oštećenja organa, a klinčki se najčešće ispoljava različitim stepenima krvarenja.DIK je dramatičan poremećaj hemostaze u celini,uključujući zid krvnog suda, trombocite, činioce koagulacije,fibrinolizni sistem kinin i komplement sistem.Definicija DIK-a od strane Internacionalnog društva za hemostazu i trombozu glasi DIK je stečeni sindrom koji se karakteriše intravaskulnom aktivacijom koagulacije koja je izazvana raznim uzročnicima i ako je dovoljno teška može izazvati oštećenje organa.

U DIK-u trombogeni činioci dovode do stvaranja malih tromba i embolija u mikrocirkulaciji. Potom sledi faza potrošne koagulopatije i sekundarna fibrinoliza.Kontinuirano stvaranje fibrina i fibrinoliza dovode do krvarenja na samo zbog potrošnje koagulacionih činilaca i trombocita već i zbog antihemostatskog delovanja degradacionih produkata fibrina (FDP).

Spektar kliničkih manifestacija koagulacije u DIK-u kreće se od blagog smanjenja trombocita i subkliničkog produženja koagulacionih testova do fulminantnog DIK-a koji se karakteriše istovremeno rasprostranjenim mikrovaskularnim trombozama i profuznim krvarenjem na raznim mestima.

Tokom negovanja i lečenja bolesnika sa urgentnim stanjima sestrinske intervencije su brojne.

Adekvatno i brzo dijagnostikovanje komplikacija tokom lečenja bolesnika sa AL je preduslov celokupne uspešnosti lečenja ovih bolesnika.

Za uspešnost sprovođenja svih medicinsko-tehničkih radnji potrebno je stručno i edukovano osoblje kao i timski rad.

Ključne reči: akutne leukemije, hitna stanja, Diseminovana intravaskularna koagulacija, lečenje

Reference:

1. Elezović I. Diseminovana intravaskularna koagulacija. U: Klinička Hematologija Ur: Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I, i sar. Zavod za udžbenike Beograd, 2012, 790–794.
2. Mitrović M, Elezović I.Trombohemoragijske komplikacije u akutnim leukemijama. U: Poremećaji hemostaze i tromboza ur: D. Micić. I. Elezović ActaClinica 2011, 294–301.
3. Miljić P. Venski tromboembolizam. U: Klinička Hematologija Ur: Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I, i sar.Zavod za udžbenike Beograd 2012, 824–826.
4. Baruah M. Oncologic emergencies: a review. Int J Res Med Sci. 2018; 6(5): 1484.
5. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence K V. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. Am Fam Physician [Internet]. 2018; 97(11): 741–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215936
6. Blood . 2022 Mar 31;139(13):1973-1986. doi: 10.1182/blood.2020007208. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms

Sestrinske intervencije kod febrilne neutropenije

Bojana Urošev, Nataša Bakić, Jelena Dimitrijević, Snežana Bošnjak

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Febrilna neutropenija (FN) definiše se kao febrilnost, porast temperature iznad 38,5 ºC, u prvom satu merenja ili dva uzastopna porasta iznad 38,0º C u razmaku od 2h kod bolesnika sa neutropenijom (apsolutni broj neutrofila manji od 0,5*10 9 posle antienoplastične terapije(hemioterapije i/ili radioterapije). Ona je urgentno stanje u onkologiji.Uloga medicinske sestre u zbrinjavanju pacijenata sa febrilnom neutropenijom je od ključne važnosti.

Cilj rada: Prikazati sestrinske intervencije u prevenciji i sprečavanju nastanka febrilne neutropenije,nezi i lečenju febrilne neutropenije kao i u sprečavanju nastanka sepse.

Prema najnovijim smernicama ESMO-a (Evropsko udruženje medikalnih onkologa) za 2024. godinu,opšti pristup kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom uključuje da se odmah započne sa antibiotskom terapijom, procena rizika, procena mogućih uzročnika infekcije, kontrola terapije, dok

su preporuke za pristup ovakvih pacijenata prema MASCC-u (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) ažurirane i obuhvataju pre svega procenu rizika. MASCC koristi skalu za procenu rizika,pa se tek onda uključuje antibiotska terapija i dalje prate rezultati.Procena rizika za razvoj komolikacija FN, hitno otpočinjanje terapije prema vodičima osnovni su standardi pristupa bolesniku sa FN.Kada je rizik da bolesnik razvije FN posle hemioterapije neprihvatljivo visok, tj. veći od 20%,preporučuje se primarna profilaksa GCSF-om.

Edukacija pacijenata i porodice značajno doprinose sprečavanju nastanka infekcije kod pacijenata sa neutropenijom, kao i kod pacijenata sa već razvijenom sepsom. Pravovremene sestrinske intervencije značajno poboljšavaju ishode lečenja kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom. Uvođenje ovih intervencija može smanjiti komplikacije i poboljšati kvalitet života pacijenata.

Ključne reči: febrilna neutropenija, intervencije, profilaksa i edukacija

Reference:

1. Naurois J, Novitzsky Basso I, Gill JM et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010: 21(5): 252–256
2. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, et al. Clinical Pratice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectous Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52: e56–e93
3. National Cancer Center Network (NCCN), Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections:NCCN pratice guidelines. 2012:v.l 2012
4. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2013; 31(6): 794–810
5. Radulović S, Bošnjak S, Jelić S: Primena u lečenju bolesnika sa febrilnom neutropenijom (Empirical antibiotic therapy of febrile neutropenia in cancer patients). U: Antibiotici 2001. ured: Prostran M, Kažić T. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2001, str. 295–313
6. Outcomes Associated with De-escalation of Antibiotics to Target Positive Cultures when Treating Febrile Neutropenia. Rainess R, Campbell P, Santamala J, Kubin CJ, Mehta M. J Pharm Pract. 2024 Apr; 37(2): 301–306. doi: 10.1177/08971900221132120. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36201023

SPECIFIČNOSTI U TRETMANU PACIJENATA SA SEPSOM U JEDINICI HIRURŠKOG INTENZIVNOG LEČENJA

Jelena Rašeta, Marija Marković, Slađana Sokolović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Sepsa je termin koji opisuje reakciju tela na infekciju koja je ušla u krvotok. Hirurške infekcije i abdominalna sepsa su ozbiljna medicinska stanja koja zahtevaju multidisciplinarno lečenje. Infekcije u hirurgiji se mogu razviti zbog prodora patogenih virulentnih bakterijskih, gljivičnih ili virusnih patogena, koji ulaze kroz mesto hirurškog rada tokom ili posle operacije,.Abdominalna sepsa je posledica perforacije šupljeg organa u trbuhu, u sklopu sindroma akutnog abdomena, ili kao hirurška komplikacija što dovodi do sistemskog inflamatornog odgovora.

Lokalni znaci hirurških infekcija u mekim tkivima kože, potkoze, i mišićnih loža su crvenilo, otok, bol, sekrecija u rani, a u slučaju progresije i sistemskog odgovara znaci su temperatura, groznica i promena opšteg stanja i laboratorijskih parametra

Znaci septičkog šoka uključuju: pad krvnog pritiska,poremećaje disanja, konfuziju ili dezorijentaciju ,mučninu, povraćanje,bol u stomaku, dijareju, ubrzan puls, smanjeno mokrenje, nemir, uznemirenost, umor, letargiju, vrtoglavicu, hladnu i bledu kožu …

Dijagnoza se postavlja na osnovu opšteg stanja pacijenta, laboratorijskih analiza, bakterioloških i mikoloških analiza (brisevi rane, sadržaj drenova, urinokulture i hemokulture).

Lečenje hirurških infekcija i abdominalne sepse uključuje angažovanje hirurga, anesteziologa, epidemiologa, mikrobiologa, infektologa i medicinske sestre tehničara. Terapiju čini skup složenih procedura i podrazumeva reanimaciju, hitnu kontrolu infekcije invazivnim i neinvazivnim tehnikama, hirurško uklanjanje fokusa infekcije, drenažne procedure,antibiotsku i sistemsku terapiju ,terapiju kiseonikom…

Uloga medicinske sestre-tehničara u jedinici intenzivnog lečenja je velika i ogleda se u brojnim aktivnostima koje sprovodi samostalno ili u timu sa anesteziologom, hirurgom, anestetičarima, fizioterapeutom…

Ciljevi rada:

1. Utvrditi specifičnosti sestrinskih intervencija pri nezi pacijenata sa sepsom,

2. Utvrditi učestalost postoperativnih sepsi u OHIL-u.

Metodologija: Deskriptivna metoda, opservaciona (analiza dokumentacije).

Mesto i vreme istraživanja: Klinika za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, odsek hirurškog intenzivnog lečenja.

Period: od 01. januara do 31. decembra 2023. godine.

Rezultati rada: Prilikom istraživanja došli smo do sledećih rezultata: U 2023. godini ukupno je operisano 7513 pacijenata, broj pacijenata koji su ležali u OHIL-u je 839.

Ukupan broj septičnih pacijenata – 20.

Pacijenati sa teškom kliničkom slikom – 8.

Exitus letalis – 3.

Najčešći uzročnik je enterococcus u 65% slučajeva.

Zaključak: Sepsa predstavlja urgentno stanje u medicini. Pravovremena dijagnostika, lečenje i nega od vitalnog su značaja za pacijenta kako bi mu se pružile veće mogućnosti za bolji ishod.

Zdravstvena nega septičnih pacijenta je vrlo kompleksna i prilagođena svakom pojedincu u zavisnosti od njegovih potreba za negom. Edukovane medicinske sestre svojim znanjem i veštinama omogućavaju pacijemtima kvalitetnu zdravstvenu negu koja se temelji na problemima pojedinca koji se pretvaraju u dijagnoze nege iz kojih proizilaze intervencije specifične za svakog pojedinca.

Kljucne reči: Sepsa, Zdravstvena nega, hirurgija, kritična stanja

Reference:

1. Aleksandar R Karamarković, 2002, Septični sindrom u abdominalnoj hirurgiji
2. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, 2013, Sepsa, teška sepsa i septični šok
3. Acta Clin Croat. 2022 Jun; 61(Suppl 1): 67–72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.

   Sepsis definition: What s new in the treatment guidelines

   Ivana Srzić 1, Višnja Nesek Adam 1 2 3 4, Darinka Tunjić Pejak 1
4. Am Fam Physician . 2020 Apr 1; 101(7): 409–418.

   Sepsis: Diagnosis and Management

SUPORTIVNA ONKOLOGIJA – MULTIDISIPLINARNI PRISTUP

Suportivna onkoligija – izazov za multidisciplinarni tim

Nataša Bakić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Suportivna onkologija bavi se lečenjem simptoma malignih bolesti i komplikacija njihovog lečenja, ali i otklanjanjem psihičkih, socijalnih i duhovnih stanja koja neumitno prate maligne bolesti i doprinose ukupnoj patnji bolesnika i porodice. Cilj suportivne onkologije je da podrži (engl. support, podrška) bolesnika i porodicu da očuvaju kvalitet života u svim fazama bolesti i to od samog početka, od trenutka postavljanja dijagnoze.Pacijentima koji su uspešno završili lečenje i nalaze se u fazi rehabilitacije, suportivna onkologija pomaže da nastave sa uobičajenim načinom života. Kada bolest nije izlečiva, suportivna onkologija obuhvata i palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika. Najnovija istraživanja su pokazala da integracija pristupa usmerenih ka pacijentu i porodici (suportivna onkologija) sa pristupima usmerenim ka tumoru dovodi do najboljih rezultata onkološkog lečenja.

Suportivnu onkologiju sprovode posebno obučeni timovi kakav i mi danas imamo na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije koji čine lekari,medicinske sestre, psiholog, socijalniradnik, farmaceut, sveštenik kao i pacijent i porodica.Svi ovi članovi tima su ravnopravni i svaki član tima daje svoj doprinos da bi se odgovorilo na potrebe pacijenata i porodice u celini.

U oblasti Suportivne onkologije danas postoje vodiči za otklanjanje najčešćih neželjenih dejstava onkološkog lečenja kao i vodiči za otklanjanje simptoma bolesti. Takođe 2022. godine Evropsko udruženje medikalnih onkologa (ESMO) objavilo je vodič koji predstavlja kolika je uloga pomagala The role of patient –reported outcome measures (PROM) in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline pomoću kojih pacijent objektivno procenjuje svoje tegobe tokom celog toka maligne bolesti.

Ovaj vodič obezbeđuje ključne preporuke o ulozi PROM-a u lečenju i nezi pacijenata obolelih od malignih bolesti. Istovremeno on pokriva upotrebu ovih pomagala od trenutka postavljanja dijagnoze, tokom primene antineoplastične terapije , tokom oporavka pacijenata po završenom lečenju kao i njihovu upotrebu kod pacijenata na kraju života. Preporuke su zasnovane na dostupnim naučnim dokazima i na zajedničkom stručnom konsezusu autora. Autori ovog vodiča predstavljaju multidisciplinarnu grupu stručnjaka iz Evrope, Azije, Severne Amerike i Australije.

Ključne reči: Suportivna onkologija, multidisciplinarni pristup, pomagala

Reference:

1. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline ,M. Di Maio, E. Basch, F. Denis et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Practice GuidelineAnn Oncol. 2022
2. Nurses' Experiences When Introducing Patient-Reported Outcome Measures in an Outpatient Clinic: An Interpretive Description Study Thestrup Hansen S., Kjerholt M., Friis Christensen S., Brodersen J., Holge-Hazelton B. (2021) Cancer Nursing, 44 (2), pp. E108-E120.
3. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: A multicenter European study Laugsand E.A., Sprangers M.A.G., Bjordal K., Skorpen F., Kaasa S., Klepstad P. (2010) Health and Quality of Life Outcomes, 8, art. no. 104

KOŽNA TOKSIČNOST KAO NEŽELJENO DEJSTVO IMUNOLOŠKE TERAPIJE – PRIKAZ SLUČAJA

Vesna Mitrović, Nataša Lazin, Snežana Bošnjak

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Cilj imunoterapije tumora je da osnaži ili obnovi sposobnost imunog sistema da prepozna i uništi tumorske ćelije. Kod bolesnika sa metastatskim melanomom imunoterapija je jedan od glavnih načina lečenja. Ograničavajući faktori u njegovoj primeni su moguća neželjena dejstva. Najčešćće neželjeno dejstvo je kožna toksičnost (makulo-papulozni raš, pruritis,vitiligo...). Imunoteraoija kod lečenja melanoma je uspela da značajno produži preživljavanje i kod određenog broja pacijenata dovede do trajne kontrole bolesti.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 51 godina sa dijagnozom metastatskog melanoma, sa sekundarnim depozitima u plućima i limfnim žlezdama toraksa i ingvinuma primljena je u ambulantu za suportivnu onkologiju i palijativno zbrinjavanje nakon 68. ciklusa Pembrolizumaba. Pri pregledu se uočava kožna toksičnost gradusa 2 (zahvata 10–30% telesne površine). Performas status 1.

Pacijentkinja navodi da unazad godinu dana ima promene na koži ali se nije obustavljala terapija pembrolizumabom. Na koži lica i čela uočavaju se eritem i papule koje su ispunjene sadržajem nalik pustulama, koje pacijentkinju bole, peku i svrbe. Na vratu je bio prisutan sliveni eritem. Lečenje pacijenta je bilo multidisciplinarno sa učešćem kliničkog farmakologa,

medikalnog onkologa, dermatologa i tima medicinskih sestara. Po preporuci dermatologa i kliničkog farmakologa, a u dogovoru sa nadležnim onkologom privremeno se obustavlja primena Pembrolizumaba. Savetuje se skrupulozna lokalna nega kožnih promena: dermatoonkološkim prepearatima za pranje i negu lica kao i primena Hidrokortizon 1% krema do kontrole dermatologa, da nastavi sa pronizon terapijom per os.

Nakon 3 dana dolazi na kontrolu posle obavljenog pregleda kod dermatologa, koji je u terapiju uveo Mometazon krem umesto Hidrokortizona. Nalaz na koži je bolji u odnosu na inicijalni. 9. dana od pojave kožne toksičnosti i primene savetovane lokalne terapije nalaz na koži u povlačenju. 13. dana od pojave kožne toksičnosti gradusa 2 i dalje prisutan raš ali bez bola i svraba.

Pacijentkinja je kontrolisana još 2 puta u intervalu od mesec dana. Nakon 2,5 meseci na kontroli gradus kožne toksičnosti je bio 1. pacijentkinja je bila bez tegoba. S obzirom na takav nalaz nije bilo kontraindikacija za nastavak terapije Pembrolizumabom.

Zaključak: Kožna toksičnost nakon primene imunoterapije je relativno česta. Za prevenciju i lečenje kožne toksičnosti neophodni su: dobra edukacija pacijenata, blagovremena reakcija na pojavu neželjenog dejstva, adekvatno praćenje toksičnosti, multidisciplinarni pristup u lečenju

Ključne reči: Imunoterapija, kožna toksičnost, raš

Reference:

1. Radna grupa Ministarstva zdravlja za izradu vodiča dobre kliničke prakse. Melanom: prevencija,dijagnostika i lečenje:nacionalni vodič, 2019. Beograd, Akademija medicinskih nauka
2. Nuspojave povezane sa imunoterapijom i njihovo zbrinjavanje, ESMO vodič za pacijente, 2017.

PRIMENA FAKTORA RASTA U PREVENCIJI I TERAPIJI FEBRILNE NEUTROPENIJE KOD ONKOLOŠKIH PACIJENATA KOJI SE LEČE HEMIOTERAPIJOM

Jelena Dimitrijević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Febrilna neutropenija je ozbiljno neželjeno dejstvo primene hemioterapije i predstavlja jedno od urgentnih stanja u onkologiji. Febrilna neutro-

penija može dovesti do pojave komplikacija i smrti kao i do kašnjenja u primeni hemioterapije, do smanjenja doze antineoplastičnih lekova što može uticati na efikasnost onkološkog lečenja i skraćenje preživljavanja. Rizik za pojavu febrilne neutropenije zavisi od mijelosupresivnog potencijala hemioterapijskog protokola i faktora rizika porekla samog pacijenta. Vodeći onkološki vodiči ističu godine starosti pacijenta kao jedan od najvažnijih faktora rizika porekla pacijenta.

Ukoliko je procenjeni rizik za pojavu febrilne neutropenije visok, preporučuje se profilaktička primena faktora rasta. U svakodnevnoj kliničkoj praksi se najčešće koristi faktor stimulacije rasta granulocitnih kolonija. Dokazano je da profilaktička primena faktora rasta značajno smanjuje učestalost pojave febrilne neutropenije, ranu smrtnost tokom primene hemioterapije i smrtnost izazvanu infektivnim komplikacijama kod pacijenata sa solidnim tumorima i limfomima. U slučaju razvoja febrilne neutropenije, iako postoji jasna klinička korist za terapijsku primenu faktora rasta, dokazi nisu tako jaki kao u slučajevima kada se faktori rasta primenjuju profilaktički. Pokazano je da primena faktora rasta kod pacijenata kod kojih je došlo do razvoja febrilne neutropenije skraćuje vreme do oporavka broja granulocita i skraćuje trajanje hospitalizacije. Kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja febrilne neutropenije, preporučuje se procena rizika za nepovoljni tok febrilne neutropenije. Ukoliko rizik za razvoj komplikacija na terenu febrilne neutropenije postoji, trebalo bi razmotriti terapijsku primenu faktora rasta.

Ključne reči: Febrilna neutropenija, faktori rasta, faktori rizika pacijenta

Refrence:

1. J. Klastersky J, De Naurois, K. Rolston, B. Rapoport, G. Maschmeyer, M. Aapro, J. Herrstedt. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27 (5): v111–v118)
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018; 36 (14): 1443–1453
3. National Cancer Center Network (NCCN), Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections: NCCN pratice guidelines. 2024: v.2 2024
4. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, et al. Clinical Pratice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectous Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52: e56-e93
5. National Cancer Center Network (NCCN), Hemathopoeitc Growth Factors: NCCN pratice guidelines. 2024: v.3 2024

Primena faktora rasta – iskustva iz IORS

Nataša Lazin, Jelena Dimitrijević, Feđa Đorđević, Vesna Mitrović, Vesna Stanković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: U okviru Odeljenja za suportivnu onkologiju i palijativno zbrinjavanja u maju 2021. oformljena je Dnevna bolnica za suportivnu onkologiju (DBSO) u kojoj pacijenti koji su pod aktivnim onkološkim lečenjem mogu dobiti višestruke usluge. Jedna od usluga koju mogu dobiti pacijenti koji se aktivno leče hemioterapijom je procena i primena faktora rasta granulocita (Granulocite Colony Stimulating Factor - GCSF) kao primarna ili sekundarna profilaksa febrilne neutropenije (FN).

Cilj rada: Predstaviti rad u DBSO u vezi sa primenom GCSFa kratkog dejstva za profilaksu FN.

Metodologija rada: Retrospektivna analiza obuhvatila je period od decembra 2021 do juna 2024. godine i korišćena je deskriptivna statistika.

Rezultati: Od decembra 2021. do juna 2024. u DBSO je upućeno 767 pacijenata nakon primljene hemioterapije. Medijana starosti je 55 godina (18-82).Od ukupnog broja 36.90% je bilo muškaraca , a 63.10% žena. Od tog broja nakon procene, 4% nije dobilo GCSF, dok ostalih 96% jeste kojima je pruženo 3240 usluga. Kao primarnu profilaksu FN 74.32 % je dobilo GCSF, a 25.68 % kao sekundarnu. U proseku su pacijenti dobijali po 6 aplikacija GCSFa (3-10).

Zaključak: Rezultati govore u prilog tome da se preporuke u vezi sa primenom GCSFa kao profilakse FN primenjuju u svakodnevoj kliničkoj praksi. Oni takođe naglašavaju potrebu i za dostupnušću i primenom dugodelujuće formulacije GCSFa u našoj zemlji odnosno IORSu. Na IORSu je od sredine jula 2024. počela primena pegfilgrastima kao dugodelujuće formulacije GCSFa

Ključne reči: Procena, GCSF, febrilna neutropenija

Psihološka podrška mladih u toku onkološkog lečenja

Marija Andrijić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Psihološka podrška mladima tokom onkološkog lečenja predstavlja ključni aspekt u očuvanju i unapređenju njihovog mentalnog zdravlja i

ukupnog kvaliteta života. Suočavanje sa malignom bolešću u periodu života kada su mladi ljudi usmereni na izgradnju svog identiteta i planiranje budućnosti predstavlja izuzetno težak izazov.

Saznanje o dijagnozi, neizvesnost u vezi sa ishodom lečenja, gubitak kontrole nad sopstvenim telom i životom, kao i promene u svakodnevnim aktivnostima, mogu kod mladih izazvati intenzivne emocionalne reakcije kao što su strah, uznemirenost, tuga, ljutnja, osećaj bespomoćnosti, krivice, socijalne izolacije i dr. Ove psihičke reakcije se mogu javiti nakon postavljanja dijagnoze, na početku lečenja, u toku specifičnog onkološkog lečenja, ali i nakon završenog lečenja u periodu kontrola i praćenja.

Psihoonkološka podrška obuhvata niz različitih intervencija, uključujući individualne, porodične i grupne vidove podrške, a u novije vreme i razne digitalne resurse. Efikasna psihološka podrška pomaže mladima da razviju strategije suočavanja, prevaziđu emocionalne i psihološke izazove, i ostanu funkcionalni u svakodnevnom životu. Takođe, značajna je uloga porodice i vršnjaka u pružanju podrške, jer socijalna mreža igra presudnu ulogu u procesu emocionalnog oporavka mladih pacijenata. Uz pomoć stručnjaka iz oblasti mentalnog zdravlja članovi porodica i prijatelji mogu učestvovati u različitim psihoedukativnim programima, gde mogu naučiti kako da adekvatno pruže podršku oboleloj osobi, ali i kako da se sami nose s izazovima koje donosi lečenje voljene osobe.

Psihološka podrška mladima u toku onkološkog lečenja treba da bude integralni deo standardnih protokola onkološkog lečenja i nege.

Ključne reči: psihoonkologija, psihološka podrška mladima, mentalno zdravlje

Reference:

1. Osmani V, Hörner L, Klug SJ, Tanaka LF. Prevalence and risk of psychological distress, anxiety and depression in adolescent and young adult (AYA) cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2023 Sep; 12(17): 18354–18367.
2. Zhang A, Wang K, Zebrack B, Tan CY, Walling E, Chugh R. Psychosocial, behavioral, and supportive interventions for pediatric, adolescent, and young adult cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Apr; 160: 103291.
3. Holland LR, Walker R, Henney R, Cashion CE, Bradford NK. Adolescents and Young Adults with Cancer: Barriers in Access to Psychosocial Support. J Adolesc Young Adult Oncol. 2021 Feb; 10(1): 46–55.

PREVENCIJA, LEČENJE I ZDRAVSTVENA NEGA OBOLELIH OD MELANOMA

Prevencija i epidemiologija melanoma

Vera Mandić, Danica Pavlović, Jelena Lazić,Tamara Burčul

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Melanom je maligni tumor pigmentnih ćelija kože. To je najčešća bolest kože koja može dovesti do smrti. Broj obolelih od melanoma je u stalnom porastu i to je jedan od tumora sa najvećom ekspanzijom u poslednje vreme.

Melanom može nastati na svim delovima tela, kako na onim koja su konstantno izložena dejstvu sunca, tako i na onim koja su zaštićena. Kod 10% pacijenata postiji familijarna predispozicija. Nasleđivanje u ovom slučaju je autozomno-dominantno.

Broj mladeža je u vezi sa rizikom dobijanja melanoma. Jedan genski defekt je kod pacijenata na hromozomu 9 ustanovljen (takođe identifikovani su defekti i na hromozomu 1). Ovaj defekt je odgovoran za inicijaciju melanoma, a pod uticajem UV zračenja dolazi do progresije tumora. Melanomi najčešće nastaju iz mladeža i displastičnih mladeža, manjim delom direktno iz kože. Tok bolesti zavisi od pojave i selekcije agresivnih tumorski ćelija i odbrambene sposobnosti organizma.Lečenje melanoma u ranoj fazi obično podrazumeva hirurško odstranjivanje tumora-melanoma.

Kod debljih promena može biti potreban radikalniji hirurški zahvat uz biopsiju stražarskog limfnog čvora.U tom slučaju se uz hirurgiju primenjuju hemoterapija, zračenje i biološka terapija.

Medicinska sestra-tehničar kao član multidisciplinarnog tima primenom standarda zdravstvene nege aktivno učestvuje i doprinosi uspešnom lečenju i rehabilitaciji obolelih od melanoma.

Ključne reči: Melanom, prevencija, epidemilogija

Reference:

1. Freddie Bray, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May–Jun; 74(3): 229–263.doi:10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4
2. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. Med Sci (Basel). 2021 Oct 20;9(4):63.
3. Conforti, C., & Zalaudek, I. (2021). Epidemiology and risk factors of melanoma: a review. Dermatology Practical & Conceptual, 11(Suppl 1).
4. Dubbini N, Puddu A, Salimbeni G, Malloggi S, Gandini D, Massei P, Ferraùto G, Rubino T, Ricci L, Menchini G, Celli M, Ghilardi M,

Gianfaldoni R, Gianfaldoni S, Nannipieri A, Romanini A.Melanoma Prevention: Comparison of Different Screening Methods for the Selection of a High Risk Population. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 17; 18(4): 1953.

5. Del Marmol, V. „Prevention and screening of melanoma in Europe: 20 years of the Euromelanoma campaign." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 36 (2022): 5–11.

LIMFOSCINTIGRAFIJA U DIJAGNOSTICI MELANOMA – SESTRINSKI ASPEKT

Branka Džekulić, Marija Gošović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Melanom kože spada u malignome sa najvećim letalitetom.Bolest se širi lokalno,tipičnim anatomskim putevima-regionalno i u udaljene organe (pluća, jetra, CNS, kosti, gastrointestinalni trakt), ali i atipičnim putevima širenja. Za odluku o lečenju neophodno je precizno određivanje kliničkog stadijuma bolesti. Rutinski protokoli su zasnovani na kliničkom ispitivanju i klasičnim radiološkim metodama (konvencionalna radiografija, ultrazvučna dijagnostika – UZ, kompjuterizovana tomografija – CT i magnetna rezonancija(MRI). Iako ekonomski povoljni, oni nisu dovoljno pouzdani,te u poslednje dve decenije, metode nuklearne medicine i to LIMFOSCINTIGRAFIJA radi sentinel lymph node (SLN) biopsije i positron emisiona tomografija(PET) imaju ključnu ulogu u definisanju regionalne bolesti i udaljenih metastaza melanoma.

LIMFOSCINTIGRAFIJA je dijagnostička procedura koja omogućava snimanje limfnog sistema pomoću male količine radioaktivnog koloida obelezenog tehnecijumom (Tc 99m). Cilj snimanja je detektovanje onog limfnog čvora u koji se drenira limfa iz područja tumora jer se smatra da je on najbolji pokazatelj širenja bolesti u limfne čvorove.Ako je taj čvor patohistološki negativan,odnosno bez metastaze smatra se da se bolest nije limfogeno proširila i da operativni zahvat nije potrebno nastaviti.Suprotno,ako je taj čvor patohistološki pozitivan,radi se standardna disekcija te regije uz adekvatan pregled većeg broja limfnih čvorova.

Cilj rada: Ukazati na značaj izvođenja procedure i prikazati aktivnosti medicinske sestre/tehničara u izvođenju iste.

Tim koji učestvuje u organizovanju i izvođenju limfoscintigrafije čine: hirurg, specijalista nuklearne medicine, medicinska sestra i viši radiološki tehničar. Medicinska sestra zakazuje termin snimanja na odeljenju nukle-

arne medicine, obaveštava hirurga/specijalistu nuklearne medicine koji će aplikovati radiokoloid, radiološkog tehničara . Priprema pacijenta, dokumentaciju, odvodi pacijenta na odeljenje nuklearne medicine i po završenom snimanju ga odovodi u sobu za premedikaciju. Vrši nadzor nad premedikciranim pacijentom i prati pacijenta do operacionog bloka.

Zaključak: Limfoscintigrafija je dijagnostička procedura koja predstavlja osnov za konačnu odluku hirurga o obimu planiranog hirurškog zahvata.Kako se limfoscintigrafija i operativni zahvat izvode na različitim odeljenjima medicinska sestra obezbeđuje njihovo pravovremeno izvođenje kao i koordinaciju svih članova tima kako bi se izbegle ili umanjile moguće komplikacije.

Ključne reči: Melanom, dijagnostika, limfoscintigrafija, hirurgija

Hirurško lečenje i zdravstvena nega obolelih od melanoma

Jelena Vagić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Melanom je zloćudni tumor koji se najčešće ispoljava na koži. Razvoj melanoma započinje u melanocitima, ćelijama koje daju pigmentaciju koži i od kojih nastaju mladeži. To je najsmrtonosniji tumor kože, zato što se može proširiti u limfne čvorove i druge organe. Smatra se da ovaj tip melanoma može biti povezan sa prekomernim izlaganjem UV zracima. Broj obolelih od melanoma je tokom godina u stalnom porastu, a veliki broj obolelih u Srbiji se dijagnostikuje u kasnoj fazi bolesti. Hiruško lečenje melanoma je ključni deo terapije ovog tipa raka. Hiruško lečenje može uključiti nekoliko različitih procedura u zavisnosti od stadijuma i lokacije tumora. Hiruško lečenje melanoma ima za cilj ne samo da ukloni primarni tumor, već i da spreči njegovo dalje širenje i da poboljša kvalitet života pacijenata.

Ciljevi rada:

1. Prikazati hiruške procedure kod pacijenata obolelih od melanoma
2. Prikazati aktivnosti medicinske sestre u preoperativnoj i postoperativnoj zdravstvenoj nezi pacijenata obolelih od melanoma.

Preoperativnim dijagnostičkim procedurama se stažira nivo bolesti kako bi se utvrdila eventualna proširenost melanoma na druge organe. Prvi korak ka konačnoj dijagnozi svake promene na koži koja je klinički i dermoskopski sumnjiva na melanom, jeste kompletna eksciziona biopsija na osnovu konzilijarne odluke. Odstranjena promena se šalje na patohistološki

pregled. Ukoliko se ovim pregledom potvrdi dijagnoza melanoma, sledi hirurško lečenje primarnog melanoma, koje podrazumeva reeksciziju kože oko postoperativnog ožiljka.

Posle potvrde melanoma kože i na osnovu dobijenih patohistoloških karakteristika, sledi odluka o nastavku hiruškog lečenja, u smislu proširene ekcizije (reekcizije), biopsije limfnog čvora stražara i/ili terapijske disekcije regionalnog limfnog područja. SENTINEL (stražar) limfni nodus je definisan kao prvi limfni nodus u pripadajućem limfnom drenažnom području u koji drenira maligni tumor.

Limfoscintigrafija je dijagnostička procedura koja omogućava snimanje limfnog sistema u cilju obeležavanja prvog limfnog nodusa koji nakuplja radiofarmak. U slučaju da limfni nodusi nisu zahvaćeni metastastatskim procesom moguće je izbegavanje nepotrebnih disekcija koje sa sobom nose određeni stepen komplikacija. Izolovana perfuzija ekstremiteta se primenjuje kod uznapredovalih ili recidivantnih melanoma. Procedura se obavlja tokom operacije kada se u ekstremitet zahvaćen melanomom daju visoke doze citostatika u cilju resektabilnosti tumora i očuvanja ekstremiteta i njegove funkcije. Ove savremene procedure zahtevaju uigran specijalizovan tim lekara i tehničara. Postoperativna zdravstvena nega kod pacijenata sa melanomom podrazumeva procenu stanja, utvrđivanje potreba za zdravstvenom negom, formulisanje sestrinskih dijagnoza i kolaborativnih problema, planiranje sestrinskih intervencija, realizaciju i evaluaciju.

Zaključak: Rano otkrivanje melanoma ključno je za uspešno lečenje. U zavisnosti od vrste hirurške intervencije i individualnog pristupa svakom pacijentu, razlikuje se postoperativna zdravstvena nega. Medicinska sestra-tehničar kao član multiprofesionalnog tima aktivno učestvuje i doprinosi u lečenju, rehabilitaciji i edukaciji obolelih od melanoma.

Ključne reči: Melanom, hirurško lečenje, zdravstvena nega

HIRURŠKO LEČENJE UROĐENOG MELANOMA – PRIKAZ SLUČAJA

Marija Popović, Slađana Rakarić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Mladeži se kod dece mogu pojaviti već prvih dana po rođenju ili u prvim godinama života, dok se neka deca rađaju sa mladežom. Melanom kod dece obuhvata manje od 1% svih zloćudnih tumora do 14. godine života. Prema vremenu nastanka, melanom koji se javlja kod dece delimo na kongenitalni, infantilni, melanom u uzrastu od prve godine do puberteta i melanom adolescenata. Najlošiju prognozu imaju kongenitalni i infantilni melanom.

Cilj rada: Ukazati na značaj hirurškog tretmana u lečenju urođenog melanoma kroz prikaz slučaja.

Pacijentkinja M.R. rođena je 01.09.2022. godine sa kongenitalnim melanomom. Hospitalizovana u Univerzitetskoj dečjoj klinici Tiršova u januaru 2023. godine. Uputna dijagnoza: Naevus pigmentosum reg. cruris sin.

Zbog iskustva u radu sa pacijentima obolelim od melanoma hirurška ekipa KOH-u IORS-a bila je pozvana da uradi operativni zahvat: Ekscizija pigmentne promene i provera sentinel limfnog nodusa (ubrizgan je radiokoloid na dan intervencije i preoperativno metilen blue). Posle ubrizgavanja radiokoloida očitano je vezivanje u levom ingvinumu.

Histopatološki nalaz: Kongenitalni melanom, Breslow(debljina)7,2mm, Clark(dubina invazije)5, nije došlo do metastaziranja u lokoregionalne limfatike (sentinel limfni nodus-Bg). Tok oporavka uredan uz napomenu obaveznih kontrola na 4 meseca.

Ukupna petogodišnja stopa preživljavanja melanoma u detinjstvu je bolja nego kod odraslih i iznosi oko 90%. Svaka promena na koži kod dece koja se uoči mora da se prati i neophodno je hitno ukloniti istu ako se menja i raste. Melanom je najzloćudniji karcinom kože. Jedini način da se smanji broj obolelih od melanoma je edukacija o važnosti samopregleda i pravovremena dijagnostika, jer je osnova lečenja hirurška ekscizija celog tumora a prognoza zavisi od debljine tumora i stadijuma bolesti.

IZOLOVANA PERFUZIJA EKSTREMITETA

Novica Radovanović, Jovan Filipović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Izolovana perfuzija ekstremiteta (ILP) je alternativna metoda koja omogućava korišćenje hemioterapije kod pacijenata sa melanomom ili drugim malignim oboljenjem ograničenim na ekstremitet.

Izolovana perfuzija ektremiteta u kombinaciji sa određenim citostaticima je prihvaćena kao tretman lokoregionalne terapije obolelog ekstremiteta. Upotrebu regionalne perfuzije i citostatika je predložio dr Klopp 1950. godine u pokušaju da izbegne sistemski toksički efekat citostatika. Godine 1956, dr Luck je prijavio da se lek Malphalan najbolje pokazao u kombinaciji sa ILP. dr. Creech et al je 1959.godine prvi put tretira ekstremitet pacijenta, izolovan iz sistemske cirkulacije, uz pomoć mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju sa oksigenatorom i Malphalanom. Dr Cavalietere je 1967. godine je opisao selektivnu osetljivost ćelija raka na visoke temperature. Mnogi faktori su se pokazali kao jako uticajni na ishod procedure, kao što su

temperature ekstremiteta preko 40 stepeni celzijusa, ženski pol, intenzivna razmena krvi i gasova u samom ekstremitetu, i konstantno velika kocentracija Malphalana u cirkulišućem volumenu. Ekstremitet je isključen iz ostatka krvotoka i to omogućava primenu velikih količina citostatika, bez mogućnosti oštećenja ostatka organizma. Temperatura od 42C se pokazala kao najbolja za povećan prodor leka u sam tumor. Ekstremitet se oskrbljuje svime sto mu je potrebno i citostatikom, pomoću sistema koji se sastoji od kanila, creva koje služe da sprovode krv od ekstremiteta kroz mašinu do oksigenatora i nazad u ekstremitet.

Usled povećane temperature pri radu, toksičnost citostatika se povećava, a samim tim mogućenost ugrožavanja osobe koja je izvodi proceduru, pa se pri svakoj ovoj procedure mora koristiti propisana zaštitna oprema.

Ciljevi rada:

1. Prikazati aktivnosti Medicinske sestre tehničara- Anestetičara – perfuzera kod izolovane perfuzije ektremiteta.

2. Prikazati procedure kod pacijenata koji se pripremaju za izolovanu perfuziju ekstremiteta.

3. Prikazati procedure pri izvođenju same procedure izolovane perfuzije ektremiteta.

Zaključak: Izolovana perfuzija ektremiteta je značajna procedura kod metastatskih melanoma.

Medicinska sestra tehničar- Anestetičar – perfuzer kao član tim ima aktivno učestvovanje u svim etapama ILP procedure.

Reference:

1. Zbornik radova, 2016 Udruženje anestetičara Srbije ~ 21 ~ Nasa iskustva za protekle dve godine 2014-2016 na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije
2. Creech O Jr, Krementz ET, Ryan RF et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing extracorporeal circuit. Ann Surg. 1958;
3. Klaase JM, Kroon BB, vanGeelAN, et al. Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. Surgery. 1994;
4. Lejeune FJ,DeloofT,EwalenkoP,et al. Objective regression of unexcised melanoma intransit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with melphalan: recent results. Cancer Res. 1983;
5. Minor DR,AllenRE,Alberts D, et al. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma.Cancer. 1985;

6. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, et al. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg. 1992; 215: 269–275.
7. Prewitt TW,Alexander HR, Sindelar WF. Hemipelvectomy for soft tissue sarcoma: clinical results in fifty-three patients. SurgOncol. 1995;
8. Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BB. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. Br J Surg. 1996; 83(10): 1319–28. [PubMed]
9. Sonneveld EJ, Vrouenraets BC, van Geel BN, Eggermont AM, Klaase JM, Nieweg OE, et al. Systemic toxicity after isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. Eur J SurgOncol. 1996 [PubMed]

ZNAČAJ MULTIDISCIPLINARNE SARADNJE U DOBIJANJU INFORMISANOG REZULTATA BRAF GENETIČKOG TESTIRANJA ZA LEČENJE PACIJENATA OBOLELIH OD METASTATSKOG MELANOMA

Marijana Topalović, Ana Nešević, Vladimir Savić, Milica Markešević, Ana Damjanović, Milena Čavić, Radmila Janković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Prema literaturnim podacima, gotovo polovina svih pacijenata obolelih od metastatskog melanoma u uzorcima tumora ima mutaciju u BRAF genu, koji kodira protoonkogensku serin/treonin protein kinazu B-Raf. U 90% slučajeva reč je o tačkastoj mutaciji 1799T>A (supstitucija Valina u Glutaminsku kiselinu na poziciji 600, p.V600E), što dovodi do povećanja kinazne aktivnosti B-Raf proteina i promocije tumorskog rasta. Prisustvo BRAF mutacija uzrokuje uspešno lečenje BRAF inhibitorima, a predstavlja i prediktivni faktor za odgovor na imunoterapiju.

Cilj rada: Prikazati značaj saradnje patologa, laboratorijskih tehničara i zdravstvenih saradnika u dobijanju informisanog rezultata BRAF genetičkog testiranja za lečenje pacijenata obolelih od metastatskog melanoma.

Metodologija rada: Detekcija prisustva mutacija u genu BRAF je neophodan korak pri odlučivanju o primeni biološke terapije zasnovane na BRAF inhibitorima. Pacijenta sa metastatskim melanomom na BRAF testiranje upućuje onkolog ili onkološki konzilijum. Testiranje se radi iz parafinskog uzorka tumora primenom cobas® DNA Sample Preparation Kit-a za izolovanje DNK iz tkiva i cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test kita za detekciju mutacija. Ova analiza je na IORS-u uvedena 2017. godine. Patolog pregleda pristigle parafinske kalupe i obeležava ciljni deo za sečenje u

kome ima najviše zastupljenih tumorskih ćelija. Nakon toga slede ostali koraci metoda molekularne dijagnostike (izolacija i detekcija).

Rezultati rada: U periodu od 2017. do juna 2024. godine, u Laboratoriji za molekularnu genetiku urađeno je 1783 analiza. Procenat detektovanih BRAF mutacija odgovara literaturnim podacima na globalnom nivou. Prosečno vreme do izdavanja rezultata je do 7 dana. Uvođenjem pregledanja i obeležavanja kalupa od strane patologa značajno je smanjena mogućnost za dobijanje lažno negativnih rezultata.

Zaključak: Bliska saradnja unutar multidisciplinarnog tima je presudna za dobijanje informisanog rezultata. Neadekvatno odabrano tkivo za molekularne analize sa niskim procentom tumorskih ćelija može dovesti do lažno negativnog rezultata, a samim tim i do uskraćivanja najefikasnije terapije za pacijente obolele od metastatskog melanoma.

Ključne reči: BRAF, genetičko testiranje, metastatski melanom, personalizovana medicina

Novine u lečenju melanoma – sestrinski aspekti

Kristina Stošić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Melanom je maligni tumor koji vodi poreklo od pigmentnih ćelija koje se zovu melanociti. Najčešće je zastupljen melanom kože (oko 90%). Melanom nije česta maligna bolest jer čini svega oko 1% svih malignih oboljenja. Međutim, ima izraženu agresivnost i sposobnost da se lokalno širi i u udaljene organe dajući brojne metastaze. Jedan od najvažnijih gena kod melanoma je BRAF. Određivanje BRAF mutacije danas je jedini biomarker na osnovu koga se lekari opredeljuju pri izboru sistemske terapije metastatske bolesti i predstavlja standardnu proceduru. U poslednjoj deceniji zahvaljujući otkriću novih lekova i njihovom uvođenju u imunoterapiju, došlo je do revolucionarnih promena u načinu lečenja inoperabilnog, lokalno uznapredovalog i/ili metastatskog melanoma. U našoj zemlji onkološki pacijenti sa BRAF mutiranim i nemutiranim metastatskim ili inoperabilnim lokalno uznapredovalim melanomom mogu biti lečeni Pembrolizumabom (Keytruda-om).

Ciljevi rada:

1. Sagledati specifičnosti sestrinskih intervencija prilikom pripreme i aplikacije leka,
2. Sagledati najčešće neželjene reakcije na primenu istog.

Diskusija: U IORS-u na Klinici za internističku onkologiju primena leka Pembrolizumab započeta je 2017. godine kao monoterapija u lečenju uznapredovalog (neresektabilnog ili metatstatskog) melanoma kod odraslih pacijenata sa PS 0-1. Odobrava se primena četiri ciklusa lečenja nakon čega je obavezna klinička i dijagnostička obrada sa ciljem procene stepena tumorskog odgovora i podnošljivosti lečenja. Nastavak lečenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora, pa sve do progresije bolesti. Najčešće neželjene reakcije prilikom primene Pembrolizumaba javljaju se u vidu problema sa crevima, plućima, jetrom, bubrezima, žlezdama, naročito štitnom, šećerne bolesti tipa 1. Na Klinici za internističku onkologiju IORS-a leči se značajan broj pacijenata koji imaju pozitivan terapijski odgovor na primenu Pembrolizumaba. Primer iz prakse:Pacijentkinja V.M., sa dijagnozom bolesti Melanoma malignum non specificatum, 1941. godište je specifično onkološko lečenje u IORS-u na Klinici za internističku onkologiju započela marta meseca 2017. godine. Inače, ona je prvi pacijent kod kojeg je započeta primena Pembrolizumaba. Kod iste pacijentkinje redovno su sprovođene klinička i dijagnostička evaluacija bolesti nakon svaka četiri ciklusa imunoterapije. Do sada je primila 74 ciklusa ovog leka.

Zaključak: Imunološka terapija je u samo pet godina primene napravila ozbiljne pomake u lečenju, jer je višestruko efikasnija od klasičnih citostatika, a manje toksična. Zbog svojih svojstava u pospešivanju imunog odgovora organizma na napade tumorskih ćelija, imunoterapija predstavlja revoluciju u terapiji melanoma.

Ključne reči: Melanom, imunoterapija, Pembrolizumab

Reference:

1. Matković S. Marković I. Melanom. Beograd. Društvo za borbu protiv raka. 2022.
2. Banjin M., Jalovčić A., Smajlbegović V. Ciljana terapija i metastatski melanom. Posebna izdanja ANUBiH CLXXX, OMN 53, str. 21–33 dostupno na https://publications.anubih.ba/bitstream/handle/123456789/146/Zbornik%20OMN%20Melanom-7-21-33.pdf?sequence=4&isAllowed=y (Pristupljeno 20.03.2023.)
3. Nikoletić I. "Sa adekvatnim terapijama maligni melanom postaje hronična bolest" Danas 26.10.2016. dostupno na https://www.danas.rs/zivot/sa-adekvatnim-terapijama-maligni-melanom-postaje-hronicna-bolest/ (Pristupljeno 10.03.2023.)
4. Mediately, KEYTRUDA® 25mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju dostupno na https://mediately.co/rs/drugs/AFGdcvSQ644VkqZEiQVIKBzwG3v/keytruda-25mg-ml-koncentrat-za-rastvor-za-infuziju (Pristupljeno 15.03.2023.)

5. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Keytruda (pembrolizumab) dostupno na keytruda-epar-medicine-overview_hr.pdf (Pristupljeno 10.03.2023.)

USMENE PREZENTACIJE

EDEM MOZGA KOD PACIJENATA SA MOŽDANIM METASTAZAMA NA RADIOTERAPIJSKOM TRETMANU

Vida Živković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Radioterapija predstavlja temelj lečenja kod bolesnika sa moždanim metastazama s obzirom na ograničenu primenu mnogih sistemskih lekova i protokola. Dva glavna oblika radioterapije su zračenje celog mozga i stereotaksična radioterapija. Edem mozga je čest akutni neželjeni efekat radioterapije i manifestuje se sledećom simptomatologijom: glavobolja, vrtoglavica, mučnina, promena stanja svesti, bradikardija, poremećaj očnih pokreta, pojava epi napada.

Cilj rada: Prikazati značaj i specifičnosti aktivnosti medicinske sestre u zdravstvenoj nezi pacijenata sa edemom mozga tokom RT tretmana.

Metodologija rada: Prilikom izrade ovog rada korišćena je medicinska dokumentacija: istorija bolesti, dokumentacija procesa zdravstvene nege, lista anamneze, protokol zdravstvene nege u onkologiji.

Diskusija: Savremena zdravstvena nega zagovara negu pacijenta po naučno zasnovanoj metodi, univerzalnoj u sestrinskoj praksi, procesu zdravstvene nege. Proces zdravstvene nege uključuje: kontinuiranu procenu stanja pacijenta i definisanje problema i potreba za negom, postavljanje ciljeva i odabir optimalnih strategija zbrinjavanja. Analizom medicinske dokumentacije i dokumentacije zdravstvene nege utvrđene su sestrinske dijagnoze nege.

Kolaborativni problemi

Dolor

- Procena subjektivnog doživljava intenziteta bola numeričkom skalom
- Primena nefarmakoloških strategija za smanjenje ili otklanjanje bola
- Primena ordinirane terapije po nalogu lekara
- Kontrola bola numeričkom skalom nakon primene ordinirane terapije

Umor

- Procena i kontrola umora
- Adekvatno planiranje aktivnosti dnevnog života u skladu sa osećajem nivoa umora
- Primena farmakoloških intervencija po nalogu (lečenje anemije, poremećaja spavanja)
- Planiranje i kontrola nefarmakoloških intervencija po želji (razgovor, dodatne posete porodice, opuštajuća literature)

Anemia

- Adekvatan izbor i planiranje nefarmakoloških strategija za obnavljanje energije (aktivnosti, ishrana, fizičke vezbe, opuštanje)
- U dogovoru sa nutricionistom uskladiti ishranu bogatu belančevinama i gvožđem
- Pomoć pri ishrani
- Ordinirana terapija po nalogu lekara
- Uzimanje biološkog materijala po nalogu lekara, labotatorijske analize krvi

Aktuelne dijagnoze zdravstvene nege

Deficit u samozbrinjavanju u vezi sa ograničenim kretanjem i mogućnošću povređivanja-obavljanje lične higijene, obavljanje fizioloških potreba, presvlačenje i ishrane uz pomoć

- Uspostaviti odnos poverenja i osloboditi pacijenta, da pozove kad je potrebna pomoć
- Održavanje higijene kože i vidljivih sluzokoža pacijenta
- Toaleta anogenitalne regije
- Pomoć pri presvlačenju ličnog rublja
- Vertikalizacija, vežbe disanja, pasivne vežbe u postelji.
- Deficit znanja u vezi sa predstojećim terapijskim tretmanom manifestuje se željom da se informiše o terapiji zračenjem i dužini hospitalizacije
- Planirati edukativni razgovor sa pacijentom
- Objasniti pripremu za zračnu terapiju, odnosno obeležavanje zračnog polja
- Objasniti značaj postavljanja termoplastične maske i saradnje sa zdravstvenim radnicima
- Ohrabriti pacijenta i uliti mu poverenje u znanje i stručnost zdravstvenih radnika

Potencijalne dijagnoze zdravstvene nege

Mogućnost nastanka povećanja volumena tečnosti u mozgu u vezi sa zračnim tretmanom

- Praćenje stanja svesti
- Praćenje i evidentiranje pojave mučnine, povraćanja
- Praćenje i evidentiranje pojave i karakteristika epi napada
- Primena ordinirane terapije po nalogu, antiedematozne
- Kontrola vitalnih parametara tokom 24 časa
- Praćenje bilansa tečnosti

Mogućnost pada i povređivanja u vezi sa vrtoglavicom

- Permanentan nadzor
- Postavljanje zaštitnih ogradica na krevet
- Praćenje i otklanjanje provocirajućih faktora pada
- Obezbediti mir i relaksirajući položaj u postelji
- Mogućnost nastanka infekcije mokraćnih puteva u vezi sa plasiranim urinarnim kateterom
- Dezinfekcija urinarnog katetera i oreficijuma
- Promena uro-kesa, praćenje izgleda i količine izlučenog urina
- Promena urinarnog katetera na 14 dana i češće
- Uzimanje uzorka urina za urinokulturu, po nalogu lekara

Mogućnost upale vene u vezi sa plasiranom intravenskom kanilom i ekstravazacije intravenskih rastvora i lekova

- Procena izgleda i stanja ubodnog mesta i okolnog tkiva
- Dezinfekcija ubodnog mesta i zamena flastera jednom dnevno
- Aspiracija sadržaja iz intravenske kanile pre primene terapije i održavanje prohodnosti intravenske kanile nakon primene terapije
- zamena intravenske kanile na 72 sata i po potrebi

Zaključak: Nakon utvrđene potrebe za zdravstvenom negom, odnosno, postavljenih dijagnoza nege i kolaborativnih problema,utvrđeno je da veliki značaj sestrinskih aktivnosti se ogleda u sprovođenju aktivnosti koje poboljšavaju kvalitet života i ublažavanju simptoma bolesti.

Ključne reči: Edem mozga, radioterapija, sestrinske intervencije

KRVARENJE KAO URGENTNO STANJE U BRAHITERAPIJI UZNAPREDOVALOG KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Nebojša Ignjatović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

Brahiterapija, kao metoda radioterapije, koristi radioktivne izvore zračenja, koji se stavljaju unutar samog tumora ili u njegovu neposrednu blizinu.

Prema mestu postavljanja izvora može biti: površinska (kontaktna), intrakavitarna i intersticijalna.

U našoj ustanovi za lečenje uznapredovalog karcinoma grlića materice, primenjuje se intakavitarna s transkutanom radioterapijom.

Cilj brahiterapije je da se visoke doze jonizujućeg zračenja isporuče unutar tumorskog volumena, što se postiže plasiranjem nosača izvora u cervikalni kanal, šupljinu materice i forniksa vagine.

Krvarenja koja su i inače prisutna u sklopu same bolesti, mogu se u toku same intervencije dodatno pojaviti i pojačati.Krvarenja mogu biti umerena, koja nastaju u kontaktu pri postavljanju aplikatora i obilna iz šupljine materice.Ponekad dolazi do pojave arterijskog krvarenja u mlazu.

Cilj rada: Prikazati aktivnosti med. sestara-tehničara kod krvarenja pri brahiterapiji uznapredovalog karcinoma grlića materice.

Da bi se izbeglo krvarenje kao komplikacija u toku brahiterapije i da bi se uspešno sanirale posledice ukoliko do njih dođe, potrebno je adekvatno pripremiti pacijenta, proceniti mogućnost i uspešnost izvođenja intervencije, pripremiti instrumente, materijal za rad i ostala neophodna sredstva.

Brahiterapija visokim dozama jonizujućeg zračenja može dovesti do hemostaze.

Ukoliko se krvarenje ne zaustavi, pacijentu se radi vaginalna tamponada kompresijom tamponima od gaze ili štrajfnama, nadoknadom tečnosti, a nakon toga se upućuje u stacionar na intenzivnu negu, ako ima potrebe radi daljeg zbrinjavanja.

Kod najtežih oblika krvarenja pacijentkinja se upućuje na GAK radi embolizacije arterije uterine. Krvarenje kao komplikacija, koja se javlja u toku lečenja pacijenta sa uznapredovalim karcinomom grlića i tela materice, zahteva maksimalnu obučenost i pripremljenost osoblja za rad u brahiterapijskoj sali.

Ključne reči: Brahiterapija, krvarenje, hitno stanje, vaginalna tamponada

Reference:

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS., FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Dec;143(3):393-408. [PubMed]
2. Giurazza F, Corvino F, Silvestre M et al (2020) Role of interventional radiology in obstetric and gynecological diseases. J Radiol Rev 7: 26–38. https://doi.org/10.23736/S2283-8376.20.00253-3
3. Complications of intracavitary brachytherapy for gynecologic cancers and their management: A comprehensive review Author links open overlay panel Scott M. Glaser 1, Pranshu Mohindra 2, Umesh Mahantshetty 3, Sushil Beriwal 4 https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.11.011
4. Nacionalni radioterapijski protokol za pozicioniranje, imobilizaciju i verifikaciju.-Doc.dr Suzana Stojanović Rundić.
5. Acta Clinika Nove mogućnosti svremene ardioterapije-Nebojša Lalić, Danica Grujičić, Marina Nikitović.

Dermatološka toksičnist kod primene radioterapije i Cetuksimaba, kod pacijenata sa malignim tumorima glave i vrata – sestrinski aspekti

Jagoda Radovanović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: U toku radioterapije i primene Cetuksimaba kod pacijenata sa MT glave i vrata najčešća kožna toksičnost je papulopustulozni osip. Može se razviti tokom prvih nedelja lečenja. Zahvata područja kože lica, kapilicijuma, dekoltea, leđa i dorzalne delove ruku. Bio-radiodermatitis se pojavljuje u prvoj ili drugoj nedelji lečenja i ispoljava se kako u zračnoj regiji tako i izvan zračnog volumena. Manifestuje se izraženijom suvoćom kože i suvom deskvamacijom, prisustvom papuloznih i pustuloznih promena unutar i van zračnig volumena, izraženijom inflamacijom subepidermalno, a moguća je i nekroza superficijalnog dermisa.

Dermatološka toksičnost i sprovođenje specifičnih mera u tretmanu istog narušava kvalitet života pacijenata, može da dovede i do psiholoških simptoma i socijalne izolacije, povećava troškove lečenja, smanjenje doze leka pa i prekid terapije lekom.

Cilj rada: Istaći važnost uloge medicinske sestre u sprovođenju specifičnih mera u tretmanu kožne toksičnosti tokom primene radioterapije i cetuksimaba.

Metodologija rada: U radu je korišćena sestrinska dokumentacija: lista anamnezeipro tokolzdrav stvenene ge.

Sestrinske intervencije: Medicinska sestra primenjuju specifične mere za tretmanra dijacionogder matitisa,uklju čujući:

1. Edukaciju pacijenata o održavanju vlažnosti kože korišćenjem emolijenata i hidratantnih krema kako bi se sprečila suvoća i deskvamacija; poboljšanju komfora pacijenata upotrebom blagih sapuna i umirujućih gelova za ublažavanje svraba i nelagodnosti: o pravilnoj higijeni i upotrebi antiseptičkih preparata kako bi se smanjila mogućnost infekcije;
2. primenu topikalnog tretmana kortikosteroidima i drugih antiinflamatornih lekova prema preporuci radijacionog onkologa u cilju smanjenja inflamacije;
3. primenu analgetskih sredstava prema potrebama pacijenata u tretmanu bola.

Zaključak: Preduzetim sestrinskim inttervencijama u specifičnom tretmanu radijacionog dermatitisa, pacijentima sa tumorima glave i vrata poboljšan je kvalitet života i omogućeno je da se radioterapijski tretman sprovede do kraja.

Ključne reči: Radijacioni dermatitis, dermatološka toksičnost, sestrinske intervencije, kvalitet života

Reference:

1. Udruženje medikalnih onkologa Srbije. Vodič kliničke prakse za prevenciju i lečenje dermatološke toksičnosti lekova iz grupe inhibitora funkcije receptora za epidermalni faktor rasta (EGFRI). Udruženje medikalnih onkologa Srbije, 2020.
2. Khan, M. A., & Eke, C. Management of Radiation Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients. Journal of Clinical Oncology Nursing, vol. 13, no. 4, 2021, pp. 45-55.
3. Zhao, L., & Tan, H. Efficacy of Emollient Therapy in Radiation-Induced Skin Reactions: A Systematic Review. Supportive Care in Cancer, vol. 29, no. 5, 2023, pp. 3011-3020.
4. Kruizenga, H., & Lubbers, J. Nursing Interventions for Managing Radiation-Induced Skin Toxicity: Evidence-Based Guidelines. Journal of Oncology Nursing, vol. 20, no. 3, 2022, pp. 135-143.
5. Bernstein, L. J., & Mendez, E. Clinical Approaches to the Management of Radiation Dermatitis: The Role of the Oncology Nurse. Cancer Nursing, vol. 45, no. 2, 2022, pp. 115-123.

METRORAGIJA KOD PACIJENTKINJA SA KARCINOMOM GRLIĆA MATERICE – SESTRINSKI ASPEKTI

Jasna Petrov

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Karcinom grlića materice je maligni tumor lokalizovan na delu materice ili cervikalnom kanalu. Javlja se u svim starosnim dobima žene, a najčešće u doba pune polne zrelosti. Jedan je od čestih uzroka metroragije i u tome leži značaj ozbiljnog dijagnostičkog pristupa.

Krvarenje je u početku bolesti oskudno. U kasnim stadijumima, usled znatne destrukcije grlića materice i susednih tkiva, kao i otvaranja krvnih sudova u delovima gde je tumor lokalizovan, krvarenje može biti obilno.

Odluku o lečenju donosi multidisciplinarni tim, na osnovu stadijuma bolesti, PH nalaza i pridruženih bolesti, zbog čega je od suštinske važnosti detaljan razgovor sa pacijentkinjom i njenom porodicom, tokom kojeg oni moraju biti upoznati sa svim potencijalnim rizicima koji se mogu očekivati tokom i nakon terapije.

Cilj rada: Kroz prikaz slučaja sagledati kolaborativne probleme i dijagnoze zdravstvene nege, ukazati na specifičnosti sestrinskih intervencija tokom radioterapijskog tretmana kod pacijentkinjasa karcinomom grlića materice.

Metodologija rada: U radu su korišćene
– lista sestrinske anamneze;
– lista procesa zdravstvene nege;
– istorija bolesti;
– protokol zdravstvene nege.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja M.M. iz Beograda, rođena 1989. godine. Dg: Ca FIGO st. I B3. Onkološko lečenje započela na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije 22. aprila 2024. godine, saglasno odluci konzilijuma za sprovođenje zračne terapije uz hemipotencijaciju.

Kolaborativni problemi i dijagnoze zdravstvene nege:
– metrorrhagia KP;
– anemia KP;
– hyperthermioKP;
– dolor KP;
– hipovolemia KP;
– hipotenzio arterialisKP;
– deficit u samonezi ASD;
– anksioznost – psihička napetost (strah od krvarenja) ASD;
– nedostatak specifičnog znanja (metroragija, intervencije koja će uslediti) ASD;
– mogućnost nastanka urinarne infekcije, kao posledica plasiranog urinarnog katetera PSD.

Zaključak: Karcinom grlića materice je kompleksna bolest koja zahteva multidisciplinarni pristup u dugotrajnom specifičnom onkološkom lečenju.

Definisanjem dijagnoza zdravstvene nege i kolaborativnih problema, planom zdravstvene nege i primenom specifičnih sestrinskih intervencija kod bolesnica sa karcinomom grlića materice praćenog metroragijom, omogućeno je blagovremeno saniranje ovakvog stanja.

Metroragije uvek imaju dramatični tok, što obavezuje članove zdravstvenog tima da pored stručnog znanja i veština, iskažu izuzetnu prisebnost i uigranost pri saniranju ovakvog stanja.

Ključne reči: Radioterapija, metroragija, vaginalna tamponada, sestrinske intervencije

Reference:

1. Mandić A. – Karcinom grlića materice, 2021.
2. Stanimirović B. i Perišić Ž. – Otkrivanje i lečenje bolesti cerviksa, vagine i vulve – Kolposkopski atlas, 2019.

3. Ćorušić A, Babić D, Šamija M. i Šobat H. – Ginekološka onkologija, 2005. ESMO – Rak vrata maternice, 2018.
4. www.onkonet.rs

Savremeni pristup u lečenju pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke- sestrinski aspekti

Silvana Milovanović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: U Srbiji HER2-pozitivni karcinomi dojke dijagnostikuju se kod oko 15–30% svih novo-dijagnostikovanih pacijenata. Oko 10% njih dijagnotiskuje se već u metastatskoj fazi bolesti, što iznosi oko 40–50 pacijenata godišnje. Biološka terapija je jedan od glavnih pristupa lečenja malignih bolesti i podrazumeva primenu monoklonskih antitela.

Ciljevi rada:

1. Ukazati na značaj uvođenja biološke teraoije u lečenju obolelih od HER2 pozitivnog karcinoma dojke,

2. Sestrinske intervencije tokom pripreme i primene biološke terapije.

Diskusija: Vezivanjem monoklonskih antitela za molekule koji se specifično nalaze na površini maligne ćelije aktivira se imuni sistem koji uništava tumorske ćelije.

Značajan napredak ostvaren je u tretmanu HER2-pozitivnog raka dojke. Danas postoji nekoliko oblika terapije koja deluje ciljano na HER2, čime se blokiraju signali koji podstiču tumorski rast. Ove ciljane terapijske opcije su u tolikoj meri poboljšale izgled za preživljenje pacijenata sa HER2-pozitivnim rakom dojke, da oni sada uglavnom imaju bolje ishode nego pacijenti sa manje agresivnim, HER2-negativnim rakom dojke.

Od 2018. godine kod nas se primenjuje tzv. dualna HER2 blokada (skup dva leka pertuzumab + trastuzumab) u kombinaciji sa taksanima Primenjuje se u neoadjuvantnom, adjuvantnom i metatstatskom pristupu.

Specifično za pripremu ovih lekova je što ovi lekovi ne sadrže antimikrobne konzervanse, zato se mora voditi računa da se očuva sterilnost pripremljenog rastvora za infuziju, koji treba da pripremi samo stručni zdravstveni radnik. Bočice ovih lekova ne smemo mućkati, zato kesu treba okrenuti pažljivo naopako da se lek pomeša sa rastvorom, tako da se izbegne stvaranje pene. Iako su monoklonska antitela lekovi novije generacije sa minimalnim neželjenim efektima po pacijenta, ipak tokom i nakon primene istih može doći do ispoljavanja određenih komplikacija.

Zaključak: Primena inovativnih lekova dovodi do daljeg unapređenja lečenja i poboljšanja kvaliteta života lečenih bolesnica sa HER2 + karcinomom

dojke. Kontinuirana edukacija medicinskih sestara-tehničara na polju biološke terapije omogućava upoznavanje sa svojstvom leka, načinom aplikacije, vrste toksičnosti, a sve u cilju prepoznavanja i saniranja neželjenih efekata terapije.

Reference:

1. https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html
2. https://www.pennmedicine.org/cancer/types-of-cancer/breast-cancer/types-of-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer
3. https://www.breastcancer.org/pathology-report/her2-status

MEDICINSKE SESTRE U RANOJ DETEKCIJI I PODRŠCI PACIJENTKINJAMA SA KARCINOMOM JAJNIKA

Tijana Palković, Emijila Kurtić, Milena Maričić

Akademija strukovnih studija Beograd, Odsek Visoka zdravstvena škola, Srbija

Uvod: Karcinom jajnika predstavlja jedan od najagresivnijih ginekoloških karcinoma, sa visokom stopom mortaliteta zbog kasnog otkrivanja. Medicinske sestre doprinose ranoj detekciji, učestvuju u podršci i edukaciji pacijentkinja, čime direktno utiču na ishode lečenja i kvalitet života obolelih žena.

Cilj rada: Pregledni rad ima za cilj da istakne najbolje prakse i preporuke u radu medicinskih sestara u okviru rane detekcije karcinoma jajnika i obezbeđivanja podrške obolelim ženama tokom lečenja i oporavka.

Metodologija rada: Prikazana je analiza najnovijih publikacija i vodiča iz oblasti onkologije i zdravstvene nege, sa fokusom na doprinos medicinskih sestara u prepoznavanju ranih simptoma, sprovođenju preventivnih programa i obezbeđivanju podrške pacijentkinjama u svim fazama bolesti.

Rezultati: Najbolje prakse ukazuju na značajnost kontinuirane edukacije medicinskih sestara o simptomima karcinoma jajnika, uspostavljanje sistema za ranu detekciju putem skrininga, i primenu holističkog pristupa u podršci pacijentkinjama. Takođe, preporuke se odnose na važnost emocionalne i psihološke podrške pacijentkinjama, kao i uključivanje porodice u proces nege.

Zaključak: Doprinos medicinskih sestara u ranoj detekciji i podršci pacijentkinjama sa karcinomom jajnika može značajno unaprediti ishode

lečenja. Edukacija, pravovremena detekcija simptoma i emocionalna podrška nedvosmisleni su aspekti najboljih praksi koje medicinske sestre treba da primenjuju u svakodnevnom radu sa pacijentkinjama.

Ključne reči: Medicinske sestre, karcinom jajnika, rana detekcija, podrška pacijentkinjama, najbolje prakse, preporuke.

Doprinos medicinske sestre u postoperativnoj nezi pacijentkinja nakon hirurškog lečenja karcinoma dojke

Emilija Nastić, Mira Kovačević, Vanja Pažun

Akademija strukovnih studija Beograd, Odsek Visoka zdravstvena škola, Srbija

Uvod: Hirurško lečenje karcinoma dojke je čest terapijski pristup koji zahteva detaljnu postoperativnu negu. Medicinske sestre imaju važnu odgovornost u obezbeđivanju adekvatne nege, usmerene na brži oporavak, prevenciju komplikacija i poboljšanje kvaliteta života pacijentkinja nakon operacije.

Cilj rada: Rad ima za cilj da prikaže doprinos medicinskih sestara u postoperativnoj nezi pacijentkinja koje su prošle kroz hirurško lečenje karcinoma dojke, s naglaskom na najbolje prakse i preporuke za optimalnu negu.

Metodologija rada: Analizirani su relevantni radovi i klinički vodiči u oblasti onkologije i postoperativne nege. Poseban fokus je stavljen na aktivnosti medicinskih sestara koje doprinose smanjenju postoperativnih komplikacija, psihološkoj podršci i edukaciji pacijentkinja o postoperativnom oporavku.

Rezultati: Efikasna postoperativna nega podrazumeva nadzor nad fizičkim oporavkom, kao što su prevencija infekcija i tromboze, adekvatna kontrola bola, kao i podrška u suočavanju sa emocionalnim posledicama operacije. Edukacija pacijentkinja o samonezi i rehabilitaciji, kao i podrška u procesu rehabilitacije i povratka u svakodnevne aktivnosti, značajno utiču na uspeh postoperativnog oporavka.

Zaključak: Doprinos medicinske sestre u postoperativnoj nezi pacijentkinja nakon hirurškog lečenja karcinoma dojke je kompleksan i obuhvata fizički, emocionalni i edukativni aspekt nege, čime se poboljšavaju ishodi oporavka i kvalitet života pacijentkinja.

Ključne reči: Medicinska sestra, postoperativna nega, karcinom dojke, hirurško lečenje, rehabilitacija, podrška pacijentkinjama.

ZDRAVSTVENO-VASPITNI RAD SA PACIJENTIMA POSLE HIRURŠKOG ZAHVATA NA PLUĆIMA

Maja Vučković

Klinika za grudnu hirurgiju, Univerzitetski Klinički centar Srbije

Uvod: Medicinska sestra upućuje pacijenta i porodicu o postoperativnom oporavaku nakon torakotomije koji će se nastaviti kod kuće. Sestra edukuje pacijenta i porodicu da procene znake i simptome koji treba prijaviti lekaru.

Cilj rada: Sagledati specifičnost zdravstveno-vaspitnog rada sa pacijentima posle hirurškog zahvata na plućima.

Medicinska sestra treba da uputi pacijenta i porodicu u pravilan i bezbedan nastavak kućnog lečenja. Medicinska sestra naglašava važnost povećanja aktivnosti i objašnjava da će biti vrlo postepen povratak snage.

Ocenjuje se oporavak pacijenta od operacije,sa posebnim osvrtom na respiratorni status, hirurški rez,kontrolu bola,terapiju, i stanje uhranjenosti. Medicinska sestra ocenjuje usklađenost pacijenta sa postoperativni planom tretmana i identifikuje akutne ili kasne postoperativne komplikacija.

Metodologija izrade rada: Deskriptivni metod.

Zaključak: Proces oporavka može biti duži od pacijentovih očekivanja,zato je pružanje podrške pacijentu važan zadatak za medicinske sestre.Medicinska sestra daje stalno podstrek i edukuje pacijenta i porodicu u toku procesa ozdravljenja.Postoperativna nega je od velikog značaja za pacijentov dalji oporavak i povratak normalnom načinu života i rada.

Ključne reči: Zdravstvena nega,pacijent,hirurgija,zdravstveno vaspitni rad

Reference:

1. Tijanić M. Zdravstvena nega i savremeno sestrinstvo, Naučna knjiga, Beograd, 2004.
2. Zang, S., & Allender, JHome care of the elderly. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. (1999)
3. Finkelmeier, BCardiothoracic-surgical nursing. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. (2000)
4. Abraham, I., Bottrell, M., Fulmer, T., & Mezey, Mgeriatric nursing protocols for best practice. New York: Springer. (1999)
5. Kekuš Divna, Komunikacija u profesionalnoj praksi zdravstvenih radnika, Drugo dopunjeno izdanje, Beograd 2010.
6. Jaković R. i saradnici. Grudna hirurgija, Beograd 2004.

7. Kalezić N. Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu ,Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, Beograd 2016.
8. Stevović D. Hirurgija za studente i lekare, Savremena administracija, Beograd, 2000.

Specifičnosti zbrinjavanja i nege pacijenata u toku primene MATRIX režima

Tatjana Petković, Ivan Petković

Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš

MATRIX režim predstavlja visokoagresivni režim koji se primenjuje u tretmanu mlađih i podobnih pacijenata sa primarnim CNS limfomom. Komponovan je od visokih doza metotreksata (3.5g/m2), visokih doza citarabina (2g/m2 u 4 aplikacije) i Tiothepa (15mg/m2) uz dodatak rituksimaba, ukoliko se radi o B ćelijskom limfomu, što je i najčešća situacija u kliničkoj praksi.

Pre primene ovog režima potreban je čitav spektar analiza na osnovu kojih se identifikuju pacijenti podobni za ovakav način lečenja. One uključuju kompletnu laboratorijsku obradu pacijenta u smislu određivanja hematoloških i kompletnih biohemijskih parametara (procena integriteta bubrežne i hepatične funkcije), ehokardiografsko ispitivanje, skrining koagulacije. Preporučen je plasman centralnog venskog katetera (CVK) zbog brze i adekvatne dostupnosti venskih linija (linija za hidraciju, linija za hemioterapiju, linija za uzimanje uzoraka krvi). Sestrinski deo igra važnu ulogu u očuvanju funkcionalnosti sve tri linije tokom trajanja terapije, kao i samog CVK primenom kontinuiranih heparinskih aplikacija, kao i održavanje aseptičkih uslova mesta plasmana CVK.

Terapija započinje opsežnim volumenom hidracijskih infuzija koje se sastoje od rastvora 5% glukoze sa kalijum-hloridom i natrijum bikarbonatom. Najmanje 6h pre početka visokodozne hemioterapije primenjuje su bikarbonatna hidracija kontinuirano sa smenom infuzija na 2h radi arteficijelnog izazivanja metaboličke alkaloze krvi i alkalne diureze, jer visoke doze metotreksata mogu izazvati acidozu. Potrebno je meriti diurezi sve vreme tokom trajanja tretmana, koja mora biti alkalna i srazmerna aplikovanom volumenu rastvora. Nakon opsežne hidracije aplikuje se blok visokodoznog metotreksata u trajanju od 3h prvog dana. Nakon 24h od visokodoznog bloka metotreksata vrši se određivanje acido-baznog statusa koji mora biti u alkalnoj zoni sa pH iznad 7-8. Takođe u urinu mora da vlada alkalni pH. Nakon 24h

se određuje prva doza metotreksata u krvi, koji se mora forsirano smanjiti na vrednosti ispod 0.01mmol/L nakon 48h do max 72h. U periodu nakon 24h od MTX počinju primena leukovorinskih spašavajućih infuzija koje se daju na 6h do pada metotreksata na bezbedne vrednosti. Drugog i trećeg dana aplikuju se visokodozni blokovi citozara uz obaveznu profilaktičku primenu dexasonskih kapi za oči u cilju prevencije citozarskog sindroma. Zadnjeg dana terapije primenjuje se Tiothepa.

Period nakon terapije praćen je razvojem teške (gradus 4) aplazije hematopoeze koje su praćene razvojem febrilne neutropenije, moguće sepse, trombocitopenije i anemije. Terapija je često praćena i razvojem oralnog i gastrointestinalnog mukozitisa sa prolivima i opasnošću od gubitka velike količine plazma volumena kao i hidroelektrolitnog disbalansa (hipokalijemija, hipokalcijemija). Nega pacijenta nakon terapije uključuje frekventno merenje vitalnih parametara. Pri prvom skoku temperature iznad 37 odmah se pristupa uzimanju hemokultura u više navrata radi detekcije mikrobiološkog agensa (uglavnom Gramm negativne bakterije). Profilaktički se obavezno primenjuje G-CSF uz širokospektralnu antibiotsku, antigljivičnu i antivirusnu profilaksu. Pri razvoju sepse uključuju se karbapenemi sa aminoglikozidima i vankomicin. Najopasniji period je 9–12 dana nakon završetka terapije. Sve ovo vreme toaleta pacijenta mora da bude na najvišem nivou. Nakon izlaska iz aplazije i eventualne infekcije kao i mukozitisa deplasira se CVK.

Ključne reči: Hemioterapija, neželjeni efekti

IZAZOVI ZA MEDICINSKE SESTRE-TEHNIČARE KOD MODALITETA LEČENJA HOČKINOVOG LIMFOMA

Nenad Brkić, Jelena Brkić

Klinika za hematologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Uvod: Citostatici ili antineoplastični lekovi su lekovi za lečenje malignih bolesti.

Hemioterapija je davanje citostatika bolesniku obolelom od maligne bolesti u cilju njegovog lečenja.

Citostatici su za bolesnike lek, a za medicinske sestre- tehničare i osoblje koje s njima radi to su hemijski opasne materije, koje predstavljaju rizik po zdravlje osoblja koje priprema i primenjuje citostatike, te je posebna procedura u radu sa njima.

Rastvaranje i davanje citostatika kod modaliteta lečenja Hočkinovog limfoma je svakodnevno prisutno u radu medicinskih sestara-tehničara.

Medicinska sestra-tehničar mora da zna svaku vrstu citostatika, njegovu specifičnost i način davanja.

Imunoterapija je jedna specifična terapija za lečenje Hočkinovog limfoma.

Novi pristupi lečenja i nege obolelih od Hočkinovog limfoma su specifične terapije koje deluju na samu bolest i manje su toksične za bolesnika i zahtevaju interdisciplinarni pristup kako u rastvaranju citostatika, tako i u primeni drugih dostupnih terapija.

Ciljevi rada:

1. Ukazati na značaj medicinske sestre-tehničara pri radu sa citostaticima i radu sa monoklonskim antitelima

2. Prikazati značaj pravilnog rada kao rezultat poznavanja specifičnih osobina lekova.

3. Ukazati na značaj medicinske sestre-tehničara, kao neizostavnog člana multidisciplinarnog tima u savremenom lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma.

4. Kontinuirana edukacija kao imperative u savremenom lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma.

Metodologija rada:

– Deskriptivna metoda,

– Analiza medicinske dokumentacije.

Hronološki prikaz specifičnosti lekova kod različitih modaliteta lečenja obolelih od Hočkinovog limfoma.

Rezultati rada: Prikazati statistički najčešće izazove u radu medicinskih sestara-tehničara u savremenom lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma:

– rukovanje citostaticima rastvaranje i davanje,

– rastvaranje i davanje monoklonskih antitela,

– specifičnosti svakog leka,

– laminarna komora,

– prikazati sve dostupne nivoe zaštite medicinskih sestara/tehničara u radu,

– oprema za ličnu zaštitu,

– zatvoreni sistemi,

– zaštita od hemijski opasnih isparenja,

– zaštita osoblja kod aplikacije citostatika,

– princip što kraće ekspozicije u radu,a što veće rotacije osoblja,

– značajnost NIOSH liste opasnih lekova

– procedura odlaganja citostatskog otpada.

Zaključak: Medicinske sestre i tehničari imaju značajno mesto u savremenom lečenju obolelih od Hočkinovog limfoma u svom radu imaju ogromne izazove koje moraju da savladaju, a da bolesnici to ne bi osetili.

U svom svakodnevnom radu sa citostaticima i monoklonskim antitelima medicinske sestre/tehničari moraju da koriste sve raspoložive nivoe zaštite.

Da bi medicinske sestre-tehničari mogle da prate i budu deo interdisciplinarnog tima za savremeno lečenje obolelih od Hočkinovog limfoma kontinuirana edukacija mora da bude imperativ.

Reference:

1. Bošković S. Zdravsvena nega u onkologiji, Visoka zdravstvena škola strukovnih studija u Beogradu, 2012.
2. 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. Hodgkin lymphoma incidence statistics [Internet]. Dostupno na: Cancer research http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-bycancer-type/hodgkin-lymphoma/incidence (pristupljeno 2.6.2016.)
5. Hoppe RT, Advani RH, Weiyun Z i sur. NCNN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin lymphoma. Verzija 2.2016. [Internet]. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
6. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Diehl V. Current treatment strategies for patients with Hodgkin's lymphoma and HIV infection. Expert Rev Anticancer Ther [Internet] 2004; 4(11). doi: 10.1586/14737140.4.3.401. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161439
7. 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.
8. 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.

9. WOSCAN Cancer Nursing and Pharmacy Group (2019) Chemotherapy extravasation guideline. Available from: https://www.beatson.scot.nhs.uk/content/mediaassets/doc/Extravasation%20guidance.pdf (25.08.2019)

Problem savremene medicine – Aktivna participacija pacijenata u prevenciji bolničkih infekcija

Melita Memiši

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Bolnička infekcija je svaka infekcija koja je nastala kod bolesnika ili osoblja u zdravstvenim ustanovama stacionarnog tipa, a javljaju se 48 sati i kasnije nakon prijema bolesnika na lečenje. Takođe, bolničke infekcije mogu nastati i kod posetilaca, učenika i studenta tokom praktične nastave. Predstavljaju značajan javnozdravsteveni i medicinski problem u 21. veku. Utiču na povećanje morbiditeta, mortaliteta i troškova lečenja. Dodatni problem je i mogućnost iznošenja bolničkih sojeva mikroorganizama u vanbolničku sredinu. Pregledom istraživanja na domaćim prostorima nije pronađeno nijedno koje se bavilo aktivnim učešćem pacijenata u prevenciji bolničkih infekcija, ali brojna strana istraživanja ukazuju na potrebu dodatne edukacije pacijenata kako bi se aktivnije uključili u prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija i ističu značaj njihovog učešća u tome.

Cilj rada: Sagledati način na koji pacijenti svojim stavovima i ponašanjem učestvuju u sprečavanju bolničkih infekcija.

Metodologija rada: Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka koja je realizovana na Odeljenju za intrahospitalnu primenu hemioterapije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Istraživanjem je obuhvaćen 81 hospitalizovan pacijent čiji je zadatak bio da popune Anketni list za pacijente koji je posebno kreiran za potrebe ovog istraživanja.

Rezultati rada: Analizom stavova i ponašanja bolesnika tokom hospitalizacije moguće je mapirati ponašanja koja povećavaju rizik za bolničke infekcije pružajući mogućnost preduzimanja ciljanih mera kojima će biti dodatno redukovana mogućnost nastanka bolničkih infekcija. Pacijenti se ne imunizuju protiv određenih zaraznih bolesti u dovoljnoj meri, niti dovoljno pridržavaju preporuka vezanih za aktuealnu epidemiološku situaciju. U najvećem broju ispitanici navode da su ili zadovoljni bolničkom higijenom ili da ona može biti bolja.

Zaključak: Intenzivirati zdravstveno vaspitni rad medicinskih sestara sa pacijentima i obezbediti nadzor nad ponašanjem pacijenata i posetilaca tokom hospitalizacije. Neophodno je vršiti uticaj na relevantne subjekte od-

govorne za higijenu bolničke sredine o neophodnosti intenziviranja dezinfekcije i čišćenja bolesničkih toaleta i tuš kabina.

Ključne reči: bolnička infekcija, pacijenti, higijena, mere prevencije

Nega pacijenata nakon maksilektomije (lat. Maxillectomy) – prikaz slučaja

Ivana Jandrić

Klinika za ORL i MFH, Univerzitetski klinički centar Srbije

Resekcija maksile otvara oronazalnu komunikaciju koja ozbiljno otežava različite funkcije orofacijalnog sistema, kao što su žvakanje, gutanje i govor. Osim toga narušen je i simetričan i prijatan izgled pacijenta, narušeni su njegovo psihičko stanje, radna sposobnost i socijalni život. Vrlo često nedostaci ove vrste dovode do ozbiljnih komplikacija u svakodnevnom funkcionisanju operisanih osoba i kao takve imaju svakodnevne probleme koje ovakav hendikep nosi.

Zbog toga je potrebno u preoperativnom toku pripremiti i pacijenta i porodicu za postoperativni tok koji može biti jako zahtevan.

U radu je prikazana pacijentkinja koja je hospitalizovana, operisana i protetički rehabilitovana nakon parcijalne maksilektomije.

U toku hospitalizacije se trudimo da ovim pacijentima pružimo visokokvalitetnu negu što zahteva multidisciplinarni, timski pristup.

Uloga medicinske sestre kao aktivnog člana tima je zahtevna i zastupljena na svim područjima rada,a pre svega na području zdravstvene nege s obzirom da je ona odgovorna za sprovodjenje iste, kroz brojne sestrinske aktivnosti kao što su: sprovođenje preoperativne dijagnostike, postoperativno previjanje, aplikaciju terapije, prilagođavanje pacijenta na protezu itd.

Cilj ovog rada je upoznati i edukovati zdravstvene radnike i saradnike i približiti im probleme pacijenata koji nastaju kao posledica i komplikacija nakon ovakve vrste operacije prouzrokovane pre svega malignom bolesti.

Suočavanje s malignom bolesti

Ivona Poljak

Klinika za onkologiju, Kliničko-bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Nakon postavljanja dijagnoze maligne bolesti oboljeli doživljavaju brojne i teške emocije – strah, nevjericu, ljutnju, tugu, šok i druge. U brojnim

studijama je pokazano kako osobe oboljele od maligne bolesti doživljavaju različite psihosocijalne tegobe, ne samo u ranim fazama nakon postavljanja dijagnoze, već i u cijelom procesu liječenja, a i kasnije, nakon ozdravljenja. Suvremena medicina omogućila je napredno liječenje malignih bolesti, mijenjajući percepciju maligne bolesti od neizlječive i kratke prema kroničnoj, uz naglasak na očuvanju i povećanju kvalitete života oboljelih. Unatoč tome, strah od smrti i patnje ostaje vodeći psihološki problem u procesu suočavanja i liječenju.

Suočavanje je emocionalni, kognitivni i bihevioralni odgovor na pojavu bolesti. Sukladno tome, intervencije koje se implementiraju djeluju upravo na ta tri aspekta – emocije, ponašanje i misli koje oboljeli imaju. Suočavanje podrazumijeva način nošenja sa stresom, rješavanje problema i donošenje odluka vezanih uz tijek bolesti i liječenje. Uz suočavanje sa zahtjevima liječenja, oboljeli se nerijetko i istodobno suočavaju i sa emocionalnim poteškoćama. Prema studijama u području gotovo polovica oboljelih od maligne bolesti razvije i psihički poremećaj ili kombinaciju više njih.

Najčešći poremećaji su depresivnost, anksioznost, poremećaj prilagodbe i rjeđe, posttraumatski stresni poremećaj. Studije pokazuju kako uspješno zbrinjavanje psiholoških stanja poboljšava kvalitetu života, suradljivost u liječenju, a time i sam tijek liječenja. Pojedina stanja i reakcije potpuno su očekivane u određenim fazama bolesti i liječenja, no i dalje je potrebno bolesnicima omogućiti potporu psihologa ili drugih stručnjaka mentalnog zdravlja za vrijeme cijelog procesa liječenja.

U predavanju će biti prikazan rad i uloga psihologa na KBC-U Zagreb, na Klinici za onkologiju u radu s osobama oboljelima od malignih bolesti uz prikaz slučaja po svim fazama suočavanja s bolesti.

Ključne riječi: Suočavanje, maligna bolest, stres, psihički poremećaj

INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU MATIČNIH ĆELIJA HEMATOPOEZE

Branisalava Eremija

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“

Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze predstvalja značajan oblik lečenja brojnih urođenih i stečenih bolesti limfohematopoeznog sistema i nekih solidnih tumora. Za pojedine je jedini mogući oblik lečenja. To je procedura kojom se matične ćelije hematopoeze, bez obzira na tip donora i izvor, daju primaocu sa ciljem potpune ili delimične obnove hematopoeznog sistema.

Tipovi transplantacije matičnih ćelija hematopoeze: autologna i alogena.

Indikacije za primenu alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

Indikacije za primenu autologne transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

Reference:

1. Vujić D. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze kod dece u Srbiji – juče, danas, sutra. U: .Kravljanac R, Kuzmanović M, urednici. Problemi u pedijatriji 2018, Beograd: Zavod za udžbenike 2019: 39–50.

Uloga medicinske sestre u lečenju onkoloških pacijenata

Milica Damjanov

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Zdravstvena nega onkoloških bolesnika je specifična i kompleksna. Zahteva kontinuiranu edukaciju medicinskih sestara i spremnost na stalno učenje i sticanje novih znanja i veština, sposobnost za suptilnu verbalnu i neverbalnu komunikaciju i dobru saradnju sa ostalim članovima tima.

Cilj rada: Prikazati ulogu medicinske sestre u lečenju onkoloških pacijenata**.**

Diskusija: Saznanje o postojanju maligne bolesti uvek nosi veliki teret i za samog bolesnika, ali i za njegovu porodicu. Depresija i anksioznost normalne su reakcije. Bolest donosi promene u načinu života, ograničava uobičajene aktivnosti, menja planove, i u borbu sa bolešću mora se uključiti cela porodica. Medicinske sestre su najčešće i najduže u kontaktu sa bolesnikom, pogotovo kad je u pitanju lečenje koje dugo traje, nekada i više godina. Stvaranje odnosa poverenja sa njim i njegovom porodicom i njihova edukacija je važna za sprečavanje raznih komplikacija i problema koji mogu nastati. Bolesnik treba aktivno da učestvuje u lečenju a za to mora biti dobro pripremljen i mora imati poverenja u medicinsko osoblje.

Zaključak: Maligna oboljenja su jos uvek među najčešćim uzrocima smrti u celom svetu, a medicinske sestre su tu da daju maksimalnu brigu i podršku onkološkim pacijnetima, kako nege i terapije, tako i psihološkim potrebama.

ENDO-EHO KORAK BLIŽE DO TERAPIJE

Lazar Mihajlović

KBC Dragiša Mišović

Endoskopski ultrazvuk je minimalno invazivna medicinska procedura koja kombinuje endoskopiju sa ultrazvukom. Sem što omogućava karakterizaciju promena u parenhimu pankreasa, jetre, zida jednjaka, želuca, dvanaestopalačnog creva, lumenu žučnih puteva, i medijastinumu omogućava i bezbedno , efikasno pribavljanje uzoraka za histološku i citološku analizu putem tankom iglom navođenje biopsije/aspiracije (FNB/FNA).

Najčešće lezije sa kojima se u svakodnevnoj endoskopskoj praski endosonografisti i ceo tim susreću, jesu solidne i cistične lezije pankreasnog parenhima.

Sproveli smo retrospektivnu studiju u službi za endoskopiju KBC Dragiša Mišović, kako bih smo procenili dijagnostičku tačnost endoultrazvukom navođenih biopsija solidnih lezija pankreasa .Upotrebom bolničkog informacionog sistema identifikovani su svi pacijenti, kod kojih je zbog karaterizacije solidnih lezija parenhima pankreasa, učinjen EUS-FNB u periodu: 1. 1. 2024 – 31. 8. 2024.

Za sve identifikovane pacijente prikupljeni su nalazi patohistološke obrade uzoraka, prikupljeni prilikom EUS-FNB. Deskriptivnom statistikom izračunat je procenat procedura kod kojih je EUS-FNB dao konkluzivan nalaz.

U navedenom periodu učinjeno je 24 EUS-FNB , radi karakterizacije solidnih lezija parenhima pankreasa. Od toga 22-(91.7%) procedure dale su konkluzivni nalaz, od tih među tačno identifikovanih solidnih lezija bilo je ; adenocarcinoma 16-(72.7%), neuroendokrinih tumora 4-(18.2%) i hroničnih pankreatitisa 2-(9.1%) .

Imajući u vidu naše kliničko iskustvo EUS-FNB predstavlja pouzdan i efikasan alat za pribavljanje adekvatnih uzoraka solidnih lezija pankreasnog parenhima.

KOGNITIVNI POREMEĆAJ I DELIRIJUM POSTOPERATIVNIH PACIJENATA: ULOGA MEDICINSKE SESTRE-TEHNIČARA U PRIMENI DEXMEDETOMIDINA

Nataša Musulin

Institut za onkologiju Vojvodine

Uvod: Ranim prepoznavanjem i poznavanjem faktora rizika, kao i saznanja o uzrocima i adekvatnom intervencijom primenom medikamentozne

terapije, intravenski-Dexdor (Dexmedetomidin), od strane obučenih zdravstvenih radnika, lekara i medicinskih sestara-tehničara, može se sprečiti ili smanjiti niz neželjenih događaja koji nastaju kao posledica kognitivnih poremećaja ili delirijuma postoperativnih pacijenata u Odeljenju intenzivne terapije i nege.

Dexmedetomidin je selektivni agonista alfa 2 adrenergičkih receptora koji poseduje sedativno, analgetsko i simpatikolitičko dejstvo. Zbog opioid delujuće analgezije potrebe za opioidima su smanjene.

Cilj je postići da pacijent bude i ostane budan, miran, saradljiv ili održava budnost na komandu,otvara oči i uspostavlja kontakt (RASS 0 do -1) sediran, budan, miran, kooperativan (SAS 3-4) i stabilnih vitalnih parametara tokom primene datog leka.

Upotreba CAM-ICU metoda u proceni delirijuma.

Metodologija rada: Neophodan je monitoring pacijenta. Zadaci medicinskih sestara-tehničara su kontinuirano praćenje arterijskog krvnog pritiska, pulsa i saturacije, jer može dovesti do hipotenzije i bradikardije ili hipertenzije. Medicinska sestra-tehničar prati mentalno stanje pacijenta i hemodinamske parametre i u zavisnosti od njih adekvatno reaguje i sprovodi date mere. Lek se uvodi i daje po nalogu lekara, a zadaci medicinskih sestara-tehničarka su obezbeđivanje venskog puta, bezbedno rukovanje lekom, pravilno rastvaranje leka, primena leka isključivo putem infuzionih/špric pumpi, kontiniurano davanje leka određene doze i vremena.

Zaključak: Prepoznavanje i brzi tretman ovih stanja mogu smanjiti komplikacije bolesti i poboljšati oporavak.

Ključne reči: Dexmedetomidin, kognitivni poremećaj, delirijum, uloga i zadaci medicinske sestre-tehničara

Reference:

1. The Sandman in the ICU: A Novel Use of Dexmedetomidine? Erin Nuzzo 1, Timothy D Girard 2
2. Defining the Role of Dexmedetomidine in the Prevention of Delirium in the Intensive Care Unit S Nelson 1 , A J Muzyk 2 , M H Bucklin 3 , S Brudney 4, J P Gagliardi 5
3. Nacionalni vodiči dobre kliničke prakse
4. Effects of dexmedetomidine on delirium duration of non-intubated ICU patients (4D trial) study protocol for a randomize (trials.2018)
5. He X, Cheng KM, Zhang L, Gu H, Qu X, Xu Y, Ma P, Zhou JX. Dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium in patients after intracranial operation for brain tumours (DEPOD study): a study protocol and statistical plan for a multicentre randomised controlled trial. BMJ Open. 2020; 10:e040939.

Uloga medicinske setre kod sprovođenja (CORE) biopsije

Anđelina Sević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Biopsija dojke širokom iglom, core biopsija je savremeni postupak uzimanja uzorka tkiva sumnjive promene iz dojke. Detaljnim pregledom ovog uzorka koju sprovodi patolog vrše se dve vrste analiza. Prva je patohistološka (PH) analiza i njome se otkriva na osnovu izgleda ćelija i tkiva da li je bolest maligna ili ne,a u slučaju maligne bolesti koja je vrsta i podvrsta tumora. Ukoliko se postavi dijagnoza maligne bolesti rade se imunohistohemijske (IHH) analize koje predstavljaju najsavremenije procedure i služe za određivanje bioloških karakteristika tumora.

Proceduru izvodi hirurg ili radilog, a medicinska sestra asistira tokom intervencije i objašnjava proceduru pacijentu, daje mu da potpiše informacioni pristanak za intervenciju i priprema pacijenta i odgovarajući materijal. Intervencije traje kratko uz lokalnu anesteziju. Potrebno je uzeti 3–4 dobra uzorka nakon čega medicinska sestra previja pacijenta i pravi dobru kompresiju na mestu uboda iglom kako bismo izbegli dodatno krvarenje i pojavu hematoma.Nakon intervencije pacijent može da se otpusti uz informacije kako da dalje neguje mesto koje smo previli i da nakon dva dana skine gazu i normalno kupa ranu koja će za to vreme potpuno zarasti. Medicinska sestra završava dokumentaciju koja je potrebna da bi se intervencija izvršila, otvara istoriju bolesti i na kraju daje pacijentu otpusnu listu u kojoj je sve objašnjeno kako da neguje ranu, broj telefona kako bi se pacijent raspitao za analizu tog uzorka koji je poslat i datum sledeće kontrole.

Medicinska sestra na kraju intervencije rasklanja materijal koji je korišćen, bočicu sa formalinom u kojoj je uzorak obeležava sa imenom i prezimenom pacijenta i sa uputima koje izdaje lekar šalje na dalju analizu službi za patologiju. Rezultat se čeka negde između 2–3 nedelje nakon čega stiže i medicinska sestra ga odlaže u istoriju bolesti gde u zavisnosti od rezultata zavisi dalji tok lečenja za pacijenta o čemu on bude naknadno obavešten.

Centralna priprema citostatika u Institutu za onkologiju KCCG – naša iskustva

Marina Mijović, Marija Furundžić

Institut za onkologiju, Klinički centar Crne Gore

Uvod: Specifična onkološka terapija zahtijeva precizno doziranje, adekvatne uslove za pripremu, adekvatan nadzor uzimajući u obzir mogućnost

razvoja teških alergijskih reakcija i drugih neželjenih efekata. Zbog svega navedenog citotoksični ljekovi (intravenske, subkutane, intramuskularne forme) se koriste u bolničkim uslovima. U samoj pripremi i administraciji citotoksičnih ljekova ključnu ulogu ima medicinska sestra. Međutim citotoksični ljekovi su potencijalno opasni za osoblje i pacijente i zahtijeva određene mjere zaštite – odgovarajuću pripremu, primjenu, kao i adekvatno odlaganje otpada. Centralno pripremanje citotoksičnih ljekova smanjuje ove rizike i poboljšava ukupnu bezbjednost u smanjenju izloženosti ljekovima, uz obezbjeđenje adekvatnog, preciznog doziranja lijeka i minimalizaciju grešaka u doziranju i rukovanju medikamentima. Takođe benefit kod Centralne pripreme citostatika imamo i u ekonomskog smislu jer daje mogućnost uštede ljekova i smanjenje zapremine opasnog otpada.

Cilj: Uloga medicinske sestre u pripremi i primjeni antineoplastične terapije spremljene u centralnoj pripremi citostatika.

Diskusija: U Institutu za onkologiju CG sa radom Centralne pripreme citostatika otpočeto je tokom juna 2024. godine. Tokom ovog kratkog ali za nas značajnog perioda mogli smo da sagledamo sve benefite ovakog načina aplikacije citostatika i da postanemo ponosni na ovako velikom koraku u razvoju našeg Instituta. Centralna priprema citostatika ima brojne benefite. Uvođenjem centralne pripreme citostatika dobili smo zaštitu zaposlenih od štetnog mutagenog dejsta citostatika, zatim precizno doziranje i aseptični uslovi pripreme onkološke terapije kao i jasni protokoli i smjernice u okviru softverskog sistema. Takođe su veliki benefiti i u organizacionom smislu jer je moguće planirati termine primjene terapije dan unaprijed što je doprinijelo ujedno smanjenju gužvi i čekanja. Značajna ušteda novčanih sredstava, jer ne postoji neiskorišten mililitar lijeka jer se sve precizno planira a nepotrošeni lijek se čuva u aseptičnim uslovima. Sa Centralnom pripremom citostatika postali smo sigurni da naš pacijent dobija lijek u adekvatnim uslovima, u dozi koja je propisana po zvaničnim protokolima i adekvatnom brzinom što sve doprinosi boljoj bezbjednosti naših pacijenata.

Zaključak: Ovakvi benefiti Centralne pripreme omogućili su nam da razmišljamo i korak dalje sve u interesu komfora za naše pacijente. Planira se pokretanja projekata u cilju decentralizacije onkološke terapije i rasterećenja Instituta za onkologu KCCG kao jedinog centra u CG koji se bavi liječenjem onkoloških pacijenata. Planira se decentralizacija na sjeveru i jugu kroz otvaranje dva onkološka dispanzera što će onkološku terapiju približiti mjestu boravka pacijenta i na taj način uštedjeti im vrijeme i poboljšati komfor života. Iz skromnog iskustva koje smo stekli od pokretanja Centralne pripreme citostatika na našem Institutu možemo reći da je priprema dovela do brojnih benefita i u pogledu kvaliteta rada, kvaliteta života pacijenata, a takođe nama omogućila bolju organizaciju rada.

Ključne riječi: Centralna priprema, citotoksični ljekovi, benefit, bezbjednost

Reference:

1. Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control, M Wernli 1 , F Bögli, S Mühlebach, D Conen, Schweiz Med Wochenschr, 1994 Nov 5;124(44):1962-5, Pub Med, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7973528/
2. Protective Equipment Applicable to a Centralized Cytostatic Preparation Unit, Ana Gonçalves a, Rui A.F. de Oliveira a, Paula Odete Fernandes, Instituto Politécnico de Bragança; Campus de Santa Apolónia, 5300-253, Bragança, Portugal bApplied Management Research Unit (UNIAG); Instituto Politécnico de Bragança; Campus de Santa Apolónia, 5300-253, Bragança, Portugal, Procedia Computer Science-Volume 196, 2022, Pages 663-672, https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.12.062

SESTRINSKE AKTIVNOSTI U LEČENJU PACIJENTKINJA SA METASTATSKIM KARCINOMOM DOJKE

Danka Stanković

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Uvod: Rak dojke je jedna od najčešćih malignih bolesti kod žena. Oko 60–70% karcinoma dojke su hormonski pozitivni, odnosno zavisni. U ćelijskom jedru postoje receptori za estrogen odnosno progesteron. Kada se pomenuti hormoni vežu za ove receptore, dolazi do stimulacije rasta, razmnožavanja i širenja ovih ćelija.

Ciljevi rada:

1. Sagledati pojavu potencijalnih neželjenih dejstava tokom specifične onkološke terapije, i

2. Ukazati na potrebu pružanja neophodnih informacija pacijentu i članovima porodice o ponašanju u kućnim uslovima.

Diskusija: Ibrance-tvrda neprovidna kapsula indikovna za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke, pozitivnog na hormonski receptor (HR) i negativnog na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Preporučena doza je 125mg palbocikliba, jednom dnevno tokom 21 uzastopnog dana, nakon čega sledi pauza u uzimanju leka od 7 dana, što predstavlja kompletan ciklus od 28 dana. Sestrinske intervencije se prevashodno ogledaju u edukaciji pacijenata i članova uže porodice o važnosti uzimanja propisane terapije u tačno određeno vreme, o čuvanju i bezbednoj upotrebi istih u kućnim uslovima, u prepoznavanju mogućih

neželjenih efekata kao i u pružanju neophodnih informacija radi prevencije istih. Sve onkološke terapijske procedure pored nesumnjive koristi nažalost ispoljavaju i neka neželjena dejstva koja se uspešno mogu prevenirati i lečiti primenom mera suportivne terapije.Kao najčešća neželjena dejstva primenjenog terapijskog protokola palbociklib, javljaju se hematološke i nehematološke toksičnosti.

Zaključak: Aktivnosti medicinske sestre tehničara u svakodnevnoj praksi sa obolelima od malignih bolesti se pored zdravstvene nege ogledaju kroz edukaciju i savetovanje pacijenata i članova porodice uže porodice, odnosno u pružanju neophodnih informacija radi prepoznavanja potencijalnih neželjenih efekata i saniranja aktuelnih, a sve u cilju očuvanja kvaliteta života obolele osobe i vraćanju svakodnevnim aktivnostima.

Reference:

1. https://www.esmo.org/content/download/50502/936910/1/SR-Karcinom-Dojke-Vodic-za-Pacijente.pdf 16, 30, 37
2. https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet
3. https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-hormone-receptor-status.html

SBRT (STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY) UZ POMOĆ RESPIRATORNOG GEJTINGA

Slađana Tomić

Institut za onkologiju Vojvodine

Uvod: SBRT (stereotactic body radiation therapy) je savremena radioterapijska tehnika. Izvodi se uz pomoć odgovarajuće aparature za koju je neophodno da RTT-i prođu specijalnu obuku. Pacijent takođe prolazi određenu pripremu da bi smo bili u mogućnosti da izvršimo potrebnu imobilizaciju za novouvedene tehnike zračenja. Između ostalog utvrđuje se koliko dugo može da zadrži dah. Najvažnija je dobra saradnja i komunikacija između pacijenta i RTT-a.

Cilj: Što preciznije izvođenje radioterapije i uz maksimalnu zaštitu vitalnih okolnih organa koji se nalaze blizu ciljanog volumena. Ukazati na značaj i ulogu radiološkog tehničara u pripremi pacijenata i izvođenju novih tehnika ozračivanja.

Metodologija rada: Prikazana je oprema koja se koristi na IOV, priprema pacijenta uz upotrebu različite imobilizacije, kao i izvođenje tehnike na linearnom akceleratoru Edge.

Rezultat rada: Pacijenti nakon radioterapijskih tretmana novouvedenim, nisu imali značajnijih tegoba, a tehničari ukazuju na produženo vreme potrebno da se pacijenti pripreme, imobilišu i ozrače.

Zaključak: Zadatak radioterapije je da precizno cilja tumor sa najprikladnijom dozom radijacije dok se istovremeno limitira iznos radijacije na okolno zdravo tkivo i organe. Čak i najmanje pomeranje može promeniti lokaciju tumora.

JEDNODNEVNA HIRURGIJA KAO PRIMER DOBRE PRAKSE: BENEFITI JEDNODNEVNE HIRURGIJE ZA PACIJENTE UZ SVEOBUHVATNO ANGAŽOVANJE MEDICINSKOG OSOBLJA

Dragana Cvetković, Dragana Stojanović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Jednodnevna hirurgija obuhvta primenu minimalno-invazivnih, komfornih, pouzdanih i vremenski kratkotajnih metoda koje se sprovode u toku jednog dana boravka u bolnici (24h) sa ciljem da se uštedi vreme, skrati i ubrza oporavak pacijenta u uobičajne, normalne aktivnosti sa brzim povratkom na radne zadatke.

U sklopu Klinike za Onkološku Hirurgiju odeljenja operacionog bloka je odsek za dnevnu hirurgiju u kom se izvode hirurške intervencije po procedurama. Nekoliko godina unazad tendencija je da se pacijentu da mogućnost lečenja u dnevnom hirurškom bloku putem konzilijarne odluke koja se donosi usaglašenim pristupom multidisciplinarnog tima lekara.

Prednost je u manjim troškovima lečenja i vremenom koje bi pacijent „potrošio“ noćenjem u bolnici, većem zadovoljstvu pacijenta kao i manjem broju komplikacija, naročito od razvoja intrahospitalnih infekcija.

TRETMAN PACIJENTKINJA KOD INTERSTICIJALNE BRAHITERAPIJE DOJKE

Marija Basta

Institut za onkologiju Vojvodine

Uvod: Brahiterapija je jedan od modaliteta terapije jonizujućim zračenjem. Koristi se sićušni izvor (sačma) koji se unosi u šupljinu ili u sam tumor. Implantat može biti trajni ili privremeni.

Cilj 1: oblik raspodele doze odgovara obliku tumora.

Cilj 2: Dizajn sačme visoke efikasnosti (fotoni nižih energija), koji imaju što duže vreme poluraspada.

Cilj 3: Sterilizacija malignog tkiva uz maksimalnu poštedu zdravog tkiva.

Prednost: lokalizovana isporuka doze na metu od interesa ,koristi se u slučajevima kada je tumor dobro lokalizovan i relativno mali; dobro obučen kadar(multidisciplinarni pristup lečenju).

Metoda: ubacivanja izvora-After Loading. Aplikator se prvo postavi u metu i potom puni radioaktivnim izvorom (Ir-192) – automatksko upravljanje. Do danas na Klinici za radijacionu onkologiju Instituta za onkologiju Vojvodine sproveden je intersticijalni brahiterapijski tretman kod 3 pacijentkinje obolele od karcinoma dojke.

Zajedničke karakteristike pacijentkinja: preoperativno BI RADS 4-5, prečnik karcinoma nakon operativnog zahvata oko 20mm, nalaz limfnih čvorova u aksilama negativan, Dg srednje ili umereno diferentovan duktalni invazivni Ca dojke Gradus 2, HER2+, ECOG 0

Sve tri pacijentkinje nakon intersticijalne brahiterapije dojke su otpuštene sa Odeljenja stacionarnog lečenja kući u dobrom opštem stanju i redovno se kontrolišu (obično na tri–šest meseci kod radijacionog onkologa).

Zdravstvena nega pacijentkinja kod intersticijalne brahiterapije dojke: Po prijemu na odeljenje za Stacionarno lečenje Klinike za radijacionu onkologiju sa pacijentkinjama se obavlja informacioni razgovor (sestrinska anamneza).

Po nalogu lekara veče pre se daje premedikacija (benzodiazepini, antikoagulansi…). Na dan aplikacije radi se jutarnja sanitarna obrada i, ukoliko pridružene bolesti i stanje pacijentkinja to iziskuje, bandažiranje donjih ekstremiteta elastičnim zavojem.

Nakon plasiranja aplikatora u dojku i primenjene zračne terapije, pacijentkinja se smešta u postelju.

Prati se opšte stanje pacijentkinje, vitalni parametri, kao i eventualne promene na koži izloženoj zračenju.

U slučaju crvenila i iritacije ordinirani su oblozi sa Octenisept rastvorom.

Po nalogu lekara pacijentkinjama se uključuje antibiotska terapija, kao i analgetici po potrebi i ista se nastavlja nakon otpusta do prve kontrole radijacionog onkologa.

Nakon završene zračne terapije pacijentkinjama se objasni postupak lokalne nege dojke izložene zračnoj terapiji, a nakon prve kontrole kod radijacionog onkologa nega iste se nastavlja kremama na bazi Pantenola, uz dodatak krema za ublažavanje zapaljenskih manifestacija kože po potrebi (Triderm, Elocom…)

Rezultati: Lokalni nalaz dojke bez inflamacije, urednog post- brahiterapijskog toka, bez postiradijacionih komplikacija.

Zaključak: Intersticijalna brahiterapija dojke je složena metoda čije sprovođenje zahteva stručan tim lekara,fizičara,strukovnih medicinskih sestara i strukovnih medicinskih radiologa,čija međusobna saradnja omogućava sprovođenje intervencije po najvišim standardima.

NEŽELJENI EFEKTI ZRAČNE TERAPIJE KOD MAKSILOFACIJALNIH PACIJENATA

Marina Vučić

Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

Zračna terapija koristi visokoenergetske zrake, kao što su X zraci da bi se uništile ćelije raka. Ovi zraci oštećuju DNK unutar ćelija, čime se sprečava njihova sposobnost da se dele i rastu. Zračna terapija se obično sprovodi tokom nekoliko nedelja, sa sensama koje se odvijaju svaki dan (osim vikendom).

Uzroci nastanka maligniteta maksilofacijalne regije:

- Pušenje
- Konzumacija alkohola
- Infekcija visokorizičnim humanim papiloma virusom (HPV)

Neželjeni efekti radioterapija karcinoma orofaringsa:

- Mukozitis
- Kserostomija
- Disfagija
- Odinofagija

Neželjeni efekti radioterapije kod laringsa:

- Edem laringsa je najčešća sekvela nakon zračne terapije glotičnih i supraglotičnih lezija.
- Nekroza mekih tkiva javlja se obično kod onih koji i dalje nastave da puše.

U svom radu se osvrćem na učestalost tumora maksilofacijalnih regija kod muškaraca i žena, na faktore njihovog nastanka a zatim način sprovođenja zračne terapije. Takođe, na neželjene efekte zračne terapije, sa posebnim osvrtom na radijacioni dermatitis, i njihovom manifestovanju. Onkološki tim bi trebalo da pre, nakon i posle zračne i hemioterapije uključi doktora stomatologije radi prevencije i tretmana oralnih komplikacija.

POSTER PREZENTACIJE

Perkutana biopsija koštane srži

Ana Milovanović

Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

Koštana srž je meko sunđerasto tkivo unutar kostiju, koje sadrži matične ćelije hematopoeze, koje se razmnožavaju i sazrevaju u zrele krvne ćelije, poput crvenih krvnih zrnaca, belih krvnih zrnaca i trombocita. Određene vrste raka, poput leukemije, limfoma i multiplog mijeloma, kao i pojedine agresivne metode lečenja raka, poput visokih doza hemioterapija ili zračenja, mogu da značajno oštete koštanu srž.

Ispitivanje koštane srži predstavlja analizu uzorka koštane srži dobijenog biopsijom ili aspiracijom.

To uključuje:

- aspirat koštane srži (BMA),
- trefin biopsija koštane srži (BMAT).

Šta je biopsija koštane srži?

Biopsija koštane srži je dijagnostička metoda uzimanja uzorka koštane srži iz zadnje bedrene kosti, kako bi se postavila dijagnoza hematološkog oboljenja. Procedura sa pripremom traje oko 30 minuta.

Indikacije za biopsiju koštane srži:

- da se otkrije uzrok prevelikog broja krvnih ćelija ili premalog broja krvnih ćelija,
- da se otkriju bolesti i stanja koja zahvataju koštanu srž,
- da se utvrdi stadijum bolesti ili prate efekti i uspešnost terapije pojedinih hematoloških oboljenja,
- da bi se otkrio uzrok povišene telesne temperature.

Moguće komplikacije pri biopsiji:

- krvarenja,
- infekcije,
- oštećenja koštanog tkiva.

Procedura se izvodi u lokalnoj anesteziji. Pacijent za biopsiju koštane srži zadnje bedrene kosti leži na stomaku.

Uzorak koštane srži se šalje u laboratoriju na patohistološku i druge potrebne analize.

Pacijent leži na leđima nakon biopsije koštane srži oko 1h.

Na mesto uzimanja biopsije postavlja se sterilna gaza koja treba da stoji 24 sata nakon biopsije. Za to vreme zabranjeno je kvasiti zavoj.

ZBRINJAVANJE NUSPOJAVA PERORALNE ONKOLOŠKE TERAPIJE U POLIKLINICI

Farah Al-Khazae, Josipa Viljevac, Blaženka Pavlović, Vesna Kralj-Škoc, Iva Zubatović Đunđenac

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Cilj rada: Rano prepoznavanje nuspojave terapije,te edukacija bolesnika i njegove obitelji kako bi se umanjila mogućnost nastanka nuspojava i komplikacija.

Metode: Peroralna terapija svakog tjedna – Po odobrenju uzimanja lijeka,medicinska sestra bolesniku izdaje lijek,omogućuje dnevnik rasporeda uzimanja lijeka,educira ga o načinu primjene i skladištenja lijeka te o prepoznavanju i tretiranju nuspojava kao i zbrinjavanju ambalaže.

Najčešće nuspojave peroralne onkološke terapije su: mučnina i povraćanje,citopenije tijekom kemoterapije ili radioterapije,nerijetko se javljaju anemija,leukopenija,trombocitopenija i febrilna neutropenija.

Kod terapije za liječenje tumora probavnih organa najčešće nuspojave su**:** Sindrom šaka-stopalo i pororalni mukozitis. Također su prisutne gastrointestinalne nuspojave i bolovi.

Zaključak: Stručnost i educiranost medicinske sestre prilikom procjene bolesnika su od iznimne važnosti. Njezina zadaća je procjeniti njegov tjelesni, emocionalni i funkcionalni status, informiranost o bolesti i specifičnom liječenju, te sukladno tome educirati bolesnika i njegovu obitelj o ranom prepoznavanju i tretiranju mogućih neželjenih nuspojava terapije.

Vrlo je važno prepoznati nuspojave što ranije, te obavjestiti nadležnog onkologa kako bi se napravila kontrolna obrada, po potrebi redukcija doze ili eventualna pauza u uzimanja lijeka.

61ST ONCOLOGY CONGRESS

37TH SYMPOSIUM OF ONCOLOGY NURSES-TECHNICIANS OF SERBIA

ABSTRACT BOOK

Publisher
Serbian Medical Society
Oncology Section

For the publisher
Ivan Marković

Editor
Nada Santrač

Graphic design
Milan Tasić

Print
Excellent print, Belgrade

Print run
500 copies

ISBN 978-86-6061-205-4