

2020. vol. 36, broj 1

ISSN 0352-7786 COBISS.SR-ID 5465346

Materia Medica



KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN

Materia Medica

MATERIA MEDICA
Volumen 36, Issue 1, 2020.

Indexed in Biomedicina Serbica
Indexed in SCIndeks beta

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
Prof. dr Sanja M. Milenković

Pomoćni urednici / Associate Editors
Prof. dr Milan B. Jovanović
Dr Vuk Aleksić

Ombudsman časopisa / Ombudsman of the Journal
Prof. dr Dejan Stevanović

Sekretar časopisa / Secretary of the Journal
Aleksandra Lukić

Izdavački savet / Publishers Advisory Board
Dr Aleksandar Stanojević
Mr sc dr Saša Drinjaković
Ivana Škundrić, dipl. pravnik
Anđelka Mihajlović, dipl. ecc
Aleksandra Stojić, VMS
Snežana Pejović, VSTS
Olga Sneškov

Osnivač, vlasnik i izdavač / Founder, Owner and Publisher
KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN-BEOGRAD
(Osnovan 1784 / Founded 1784)

Predsednik Izdavačkog saveta / President of the Publishers Board
Dr Aleksandar Stanojević

Adresa uredništva / Editorial Address
Vukova 9, 11080 Zemun-Beograd, 011/377-2692,
e-mail: KBCZemunMateriaMedica@gmail.com

Priprema za štampu i grafička obrada / Prepress and layout:
Radojica Đurić

Štampa / Printed by:
Vili trade d.o.o., Zemun

Nacionalni uređivački odbor National Editorial Board

Atanasijević Tatjana, ISM, Beograd
Cvetković Zorica, KBC Zemun, Beograd
Dejan Stevanovic, KBC Zemun Beograd
Dragoš Stojanovic, KBC Zemun Beograd
Gluvić Zoran, KBC Zemun, Beograd
Isenović Esma, INN Vinca Beograd
Jović Nebojša, VMA Beograd
Libek Vesna, KBC Zemun
Marinković Tatjana, VSZS Visan, Beograd
Miodrag Vukčević, KBC Zemun Beograd
Mitrović Nebojša, KBC Zemun, Beograd
Nešković Aleksandar, KBC Zemun, Beograd
Panjković Milana, KC Vojvodine, Novi Sad
Perović Milan, GAK Narodni front, Beograd
Puškaš Laslo, MF Beograd
Ratko Tomašević, KBC Zemun, Beograd
Štrbac Mile, KBC Zemun
Tamara Jemcov, KBC Zemun Beograd
Vidaković Radoslav, KBC Zemun Beograd

Međunarodni uređivački odbor International Editorial Board

Priebe Stefan, London, UK
Tot Tibor, Falun, Sweden
Andrejević Predrag, Pieta, Malta
Podvinec Mihael, Aarau, Switzerland
Begum Najma, Bethesda, USA
Nina Gale, Ljubljana, Slovenia
Galizia Caruana Gordon, Pieta, Malta
Stojanović-Susulić Vedrana, Randor, USA
Attard Alex, Pieta, Malta
Vujanić Gordan, Cardiff, UK



KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR
ZEMUN - BEOGRAD

UVODNIK

Šta se valja iza brega

Prof. dr Sanja Milenković

1833

ORIGINALNI RADOVI

Korelacija između preoperativnog i postoperativnog stadijuma karcinoma grlića materice

Mirko Mačkić, Milan Perović, Stefan Ivanović, Ninoslav Dejanović

1836

ORIGINAL ARTICLES

Correlation between preoperative and postoperative stage of cervical cancer

Mirko Mackic, Milan Perovic, Stefan Ivanovic, Ninoslav Dejanovic

REVIJALNI ČLANAK

Promena nivoa endogenih adrenalnih steroida, testosterona, tiroidnih hormona i prolaktina kod adulta muškog pola obolelih od hronične bubrežne bolesti

Glavić Zoran, Samardžić Vladimir, Lačković Milena, Mladenović Violeta, Radenković Saša, Obradović Milan, Isenović R. Esma

1841

REVIEW ARTICLE

Changes in the level of endogenous adrenal steroids, testosterone, thyroid hormones, and prolactin in adult men diagnosed with chronic kidney diseases

Glavic Zoran, Samardzic Vladimi, Lackovic Milena, Mladenovic Violeta, Radenkovic Sasa, Obradovic Milan, Isenovic R. Esma

PRIKAZ SLUČAJA

Razvoj raka dojke kod žena sa cistama dojke: prikaz slučaja

Vladan Lekovski, Goran Bogdanović, Milan Jovanović, Zoran Ćirić, Mihailo Bezmarević, Jovana Stevanović, Aleksandar Lazić

1849

CASE REPORT

Development of breast cancer in women with breast cysts: A case report

Vladan Lekovski, Goran Bogdanovic, Milan Jovanovic, Zoran Ciric, Mihailo Bezmarevic, Jovana Stevanovic, Aleksandar Lazic

Karcinom dojke udružen sa trudnoćom-Da li je indikovano pregled magnetnom rezonancijom?

Svetlana Kocić, Nenad Janeski, Nataša Rakoćinjac

1857

Breast cancer associated with pregnancy: Is magnetic resonance imaging indicated?

Svetlana Kocic, Nenad Janeski, Natasa Rakoćinjac

UPUTSTVO ZA AUTORE

1862

Šta se valja iza brega! (Lični stav)

Sanja Milenković

Glavni i odgovorni urednik

Prema svetskim informacijama vezanim za zdravlje dešava se problem vezan za novi virus COVID 19 koji izaziva infekciju, čini se, pandemijskih karakteristika. Zdravstveni sistemi, lekari, medicinsko osoblje i opšta populacija su veoma uznemireni informacijama koje pristižu iz različitih zemalja. Zabrinuta, kao i većina mojih kolega negde vidim veliku opasnost koja se valja iza brega. Nesigurnost je pojačana osećajem da ni jedna zemlja ne bazira, i ne razvija svoj zdravstveni sistem prema pandemijama i masovnim zaraznim bolestima. Bojim se da ovo može prerasti u nešto slično Španskoj groznici. Ili se varam? Ili sam uplašena? Tokom tri talasa Španske groznice ili Španskog gripa 1918. i 1919 godine, prema procenama stručnjaka umrlo je između 50 i 100 miliona ljudi širom sveta. Direktna poređenja između ovih i tafašnjih dešavanja nije moguće napraviti jer svet tada nije znao od čega ljudi umiru. Virusi kao uzročnici bolesti otkriveni su tek 1933. Genom novog korona-virusa bio je već poznat. To daje nadu da ono što će se dešavati neće biti kao Španska groznica.

Ali shvatam da smo pre svega Hipokratovi sledbenici, da je od vitalnog je značaja da budemo informisani, posebno o onome što se dešava u zajednici, tako da možemo slediti preporučene mere opreza i dati svoj doprinos u ovoj za nas vrlo neizvesnoj situaciji.

Čitajući brojne reportaže i naučne članke odlučila sam da preuzmem sadržaj Svetske zdravstvene organizacije koji hronološki sistematizuje dešavanja.

Sadržaj se može naći na linku: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---co-vid-19>

31. decembar 2019 godine	Opštinska zdravstvena komisija iz Vuhan-a, Kina, prijavila je nekoliko slučajeva zapaljenja pluća u mestu Vuhan, provincija Hubei i pri tom je potvrdila da je identifikovan novi koronavirus.
1. januar 2020 godine	SZO je osnovao IMST (Tim za podršku upravljanju incidentima) na tri nivoa organizacije: sedište, regionalno sedište i nivo države, stavljajući organizaciju u vanredne uslove za borbu protiv izbijanja epidemije.
4. januar 2020 godine	SZO je na društvenim mrežama izvestila da je u mestu Vuhan u provinciji Hubei zabeležen niz slučajeva upale pluća - bez smrtnih slučajeva.
5. januar 2020 godine	SZO je objavila prvu vodeću tehničku publikaciju za naučnu i javnu zdravstvenu zajednicu, kao i za globalne medije. Sadržala je procenu rizika i savete i izvestila o tome šta je Kina objavila o statusu pacijenata i odgovoru javnog zdravlja na grupu slučajeva zapaljenja pluća u Vuhanu.

10. januar 2020 godine	SZO je izdala sveobuhvatan paket tehničkih smernica sa savetima svim zemljama o tome kako da otkriju, testiraju i upravljaju potencijalnim slučajevima, na osnovu onoga što je poznato o virusu. Ova uputstva su podeljena regionalnim direktorima SZO za vanredne situacije kako bi se podelila predstavnicima SZO u zemljama članicama SZO. Na osnovu iskustva sa SARS-om i MERS-om i poznatim načinima prenošenja respiratornih virusa, objavljena su uputstva za kontrolu infekcije i prevencije radi zaštite zdravstvenih radnika koji preporučuju mere predostrožnosti protiv kapljičnog širenja i kontakta prilikom nege pacijenata i mere predostrožnosti u vazduhu za postupke stvaranja aerosola koje sprovode zdravstveni radnici.
12. januar 2020 godine	Kina je javno objavila genetsku sekvencu COVID-19.
13. januar 2020 godine	Zvaničnici su potvrdili slučaj COVID-19 na Tajlandu, prvi zabeleženi slučaj van Kine.
14. januar 2020 godine	Tehničko rukovodstvo SZO je na konferenciji za štampu obavestilo da postoji ograničeni prenos koronavirusa sa čoveka na čoveka (u 41 potvrđenom slučaju), uglavnom putem članova porodice, i da postoji rizik od moguće šire epidemije. Potvrđeno je da prenos sa čoveka na čoveka ne bi bio iznenađujući s obzirom na naše iskustvo sa SARS-om, MERS-om i drugim respiratornim patogenima.
20-21 januar 2020 godine	Stručnjaci SZO iz regionalnih kancelarija u Kini i zapadnom Pacifiku obavili su kratku posetu Vuhanu.
22. januar 2020 godine	Misija SZO u Kini izdala je izjavu u kojoj kaže da postoje dokazi o prenosu sa čoveka na čoveka u Vuhanu, ali da je potrebna dodatna istraga da bi se razumeo puni obim prenosa.
23-24 januar 2020 godine	Generalni direktor SZO sazvaio je Komitet za vanredne situacije (EC) u skladu sa Međunarodnim zdravstvenim propisima (IHR 2005) kako bi procenio da li je epidemija predstavljala vanrednu situaciju u javnom zdravstvu od međunarodnog značaja. Nezavisni članovi iz celog sveta nisu postigli konsenzus zasnovan na dostupnim dokazima. Tražili su da se ponovo sastanu u roku od 10 dana nakon što dobiju više informacija.
28. januar 2020 godine	Delegacija SZO predvođena generalnim direktorom otputovala je u Peking da bi se sastala sa kineskim rukovodstvom, saznala više o kineskom odgovoru i pružila bilo kakvu tehničku pomoć. Dok je bio u Pekingu, dr Tedros se dogovorio sa čelnicima kineske vlade da će međunarodni tim vodećih naučnika otputovati u Kinu sa zadatkom da bolje razume kontekst, ukupan odgovor i razmene informacije i iskustvo.
30. januar 2020 godine	Generalni direktor SZO ponovo je sazvaio Komitet za vanredne situacije (EC). Ovog puta, EK je postigla konsenzus i savetovala generalnog direktora da epidemija predstavljala vanrednu situaciju javnog zdravstva i da postoji međunarodne zabrinutosti (PHEIC). Generalni direktor je prihvatio preporuku i proglasio je izbijanje novog koronavirusa (2019-nCoV) PHEIC-om. Ovo je šesti put da SZO proglašava PHEIC otkako su Međunarodni zdravstveni propisi (IHR) stupili na snagu 2005. godine.

Korelacija između preoperativnog i postoperativnog stadijuma karcinoma grlića materice

Mirko Mačkić, Milan Perović, Stefan Ivanović, Ninoslav Dejanović

Ginekološko-akušerska klinika Narodni front, Beograd, Srbija

Apstrakt

Pouzdanost preoperativnog stadiranja karcinoma grlića je važno za evaluaciju i poređenje rezultata različitih terapijskih modaliteta, uključujući, operativno lečenje, hemioterapiju i zračnu terapiju. Zato je cilj ovog rada da utvrdi pouzdanost preoperativnog kliničkog stadiranja biopsijom grlića i endocervikalnom kiretažom kod karcinoma grlića. Dijagnostička pouzdanost preoperativnog stadiranja karcinoma grlića materice biopsijom grlića i endocervikalnom kiretažom je evaluirana je retrospektivnom dijagnostičkom studijom. Rezultati ovakvog preoperativnog stadiranja upoređeni su sa stadijumom karcinoma postavljenim na osnovu histopatološkog pregleda uzoraka. U studiju su uključeni samo pacijenti koji su klinički stadirani kao rani (operabilni) stadijumu bolesti. Postoperativna dijagnoza u 98 pacijenata je bila karcinom egzocerviksa, u 12 karcinom endocerviksa u 5 se radilo o H-SIL (CIN III), a u 4 pacijentkinje o hroničnom cervicitisu. Dijagnostička pouzdanost preoperativnog stadiranja karcinoma grlića materice biopsijom grlića i endocervikalnom kiretažom iznosila je 76.9%. U cilju smanjenja grešaka u stadiranju karcinoma grlića materice savetuje se da se ona radi u specijalizovanim kancerološkim centrima i to od strane iskusnog onkološkog ginekologa.

Ključne reči: Karcinom grlića, stadiranje, histopatološki nalaz, operabilnost.

Correlation between preoperative and postoperative stage of cervical cancer

Mirko Mackic, Milan Perovic, Stefan Ivanovic, Ninoslav Dejanovic

Gynecology and Obstetrics Clinic Narodni Front, Belgrade, Serbia

Abstract

Reliable preoperative staging of cervical cancer is important to evaluate and compare the results of different therapeutic modalities, including, surgical treatment, chemotherapy and radiation therapy. The diagnostic reliability of preoperative staging of cervical cancer by cervical biopsy and endocervical curettage was evaluated by a retrospective diagnostic study. The results of this preoperative staging were compared with the stage of cancer set on the basis of histopathological examination of the samples. Only patients who were clinically staged as early (operable) to the disease stage were included in the study. Postoperative diagnosis in 98 patients was exocervical cancer, in 12 endocervical cancer in 5 it was H-SIL (CIN III), and in 4 patients it was chronic cervicitis. The diagnostic reliability of preoperative staging of cervical cancer by cervical biopsy and endocervical curettage was 76.9%. In order to reduce errors in the staging of cervical cancer, it is advised that it be performed in specialized cancer centers by an experienced oncology gynecologist.

Key words: Cervical cancer, staging, histopathological finding, operability.

Uvod

Tačno stadiranje karcinoma grlića je od izuzetnog značaja za pravilan izbor daljeg lečenja¹. Tradicionalno, dijagnoza stadijuma bolesti se postavlja inspekcijom i ginekološkim pregledom. Posebna pažnja se obraća na veličinu tumora, zahvaćenost vagine i parametrija, kao i eventualno prostiranje bolesti do karličnog zida. Rentgen pluća, cistoskopija i kolonoskopija se koriste radi isključivanja metastaza. U slučajevima ranog stadijuma (stadijum $\leq$ IIA) najčešći način lečenja je hiruški, a u slučaju kasnog stadijuma (stadijum $\geq$ IIB) lečenje je najčešće vrši kombinovanom primenom zračenja i citostatika². Koristili smo FIGO klasifikaciju karcinoma grlića iz 2018. godine³. Klinički pregled pacijentkinja je subjektivan sa prilično visokom stopom grešaka koje se kreću od 60-70% i neretko su potrebne dodatne dijagnostičke procedure, kao što su kompjuterizovana tomografija (CT), nuklearna magnetna rezonanca (NMR) i pozitron emisija tomografska kompjuterizovana tomografija (PET CT).

Cilj ovog rada je ispita stepen dijagnostičke pouzdanosti preoperativnog stadiranja biopsijom grlića i endocervikalnom kiretažom kod karcinoma grlića uterusa u populaciji žena operisanih u ginekološko-akušerskoj ustanovi tercijarnog zdravstvenog nivoa.

Materijal i metode

Ova retrospektivnu dijagnostička studija analizirala je dijagnostičku pouzdanost 119 pacijentkinja prikazanih Onkološki konzilijumu Ginekološko-akušerska klinike „Narodni front“ u periodu od 2016. do 2020. godine, a kod kojih je utvrđeno da se radi o ranom stadijumu karcinoma grlića uterusa. Pacijentkinjama je savetovano operativno lečenje. Pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovano karcinomom grlića u kasnom stadijumu (stadijumi $\geq$ IIB) nisu uzete u analizu. Većina pacijentkinja su podvrgnute radikalnim histerektomijama tip B, C i C1 po Querleu-Morrow klasifikaciji sa adnektomijama i bilateralnim pelvičnim limfonodektomijama, osim pacijentkinja sa IA1 stadijumom bolesti koje su operisane histerektomijama tip A. Nakon odgovarajuće operacije dobile su postoperativni histopatološki nalaz.

Rezultati

U našu studiju su uključene 119 pacijentkinja koje su operisane zbog karcinoma grlića materice u periodu od 2016.-2020. godine. Ukupna prosečna starost pacijentkinja je bila 51,7 godina. Pacijentkinje sa egzocervikalnim tipom karcinoma su bile zastupljene u 82,4%, a u grupi endocervikalnog tipa karcinoma sa 10,1%, a slučaju 7-8 % kod pacijentkinja nije nađeno prisustvo karcinoma (Tabela 1).

Postoperativna histopatološka dijagnoza	N	%	Kumulativni %
Karcinom egzocerviksa	98	82,4	82,4
Karcinom endocerviksa	12	10,1	92,4
H-SIL, CIN III	5	4,2	96,6
Cervicitis chronica	4	3,4	100,0
Ukupno	119	100,0	

Tabela 1. Postoperativna histopatološka dijagnoza

Prosečna godina starosti pacijentkinja sa egzocervikalnim karcinomom je bila 52,9 godina (95% CI 50,6-55%), a u slučajevima pacijentkinja sa endocervikalnim tipom karcinoma bila je 49 godina (95% CI 39-58). Istraživali smo i zastupljenost karcinomom po stadijumima bolesti, koristeći FIGO klasifikaciju od 2019. godine i utvrdili smo da kod egzocervikalnog tipa je najzastupljeniji stadijum IB1 sa 28,6%, potom IB2 sa 21,4%, zatim IIB sa 15,3%, a kod endocervikalnog tipa karcinoma najzastupljeniji sta-

dijum bolesti bio je IB2 sa 33,3 %, potom IB1 sa 25%, zatim IIB sa 16,7%, dok su stadijumi IIA1, IIB i IIIC1 bili zastupljeni u 8,3% slučajeva. Dalje smo ispitali i odnos postoperativnog patohistološkog tipa karcinoma sa starošću pacijentkinja i našli smo da je prosečna starost pacijentkinja bila 53 godine u slučaju mikroinvazivnog planocelularnog karcinoma (95%CI 47-60), u slučaju invazivnog planocelularnog karcinoma 52,8 godine (95%CI 50-55), a u slučaju invazivnog adenokarcinoma endocerviksa prosečna starost je bila 46,8 godina (95%CI 38-55). Kod 93 pacijentkinje su urađene operacije tip B, C i C1, a kod 26 pacijentkinja urađena je histerektomija tip A po Querleu-Morrow klasifikaciji. U slučaju kada je rađena radikalna histerektomija tip B, C i C1 postotak odstranjenih limfnih žlezda do 9 (5,4 %), 10-19 (38,7%), 20-29 (39,8%), 30+ (16,1 %). U 90,3 % slučajeva nisu nađene pozitivne limfne žlezde, a u 7,5 % slučajeva nađeno je prisustvo jednog pozitivnog limfnog čvora, a u 1,1% slučajeva su nađena 2 pozitivna limfna čvora. Na osnovu postoperativnog patohistološkog nalaza utvrđeno je predominantno prisustvo planocelularnog invazivnog karcinoma sa 76,3%, potom mikroinvazivnog sa 7,5% i na kraju invazivnog adenokarcinoma endocerviksa sa 9,7 %. Što se tiče postoperativnog histološkog gradusa karcinoma grlića, najzastupljeniji je histološki gradus 2 karcinoma sa 78,5%. Kada je u pitanju limfo-vaskularna invazija utvrđeno je njeno prisustvo u 53,8%, a njeno odsustvo u 43 %. Takođe, primećen je i značaj veličine tumora gde su tumori veći od 2cm zastupljeni u 66,7%, a tumori manji od 2cm u 33,3%. U grupi pacijentkinja sa pozitivnim limfnim čvorovima rezultati ukazuju da kod 87,5% pacijentkinja postoji infiltracija miometrija, u 100% limfo-vaskularna invazija, kao i u 87,5% slučajeva je utvrđeno prisustvo tumora većih od 2cm (Tabela 2).

Dubina infiltracije miometrija	N	%	Validni %	Kumulativni %
Bez infiltracije	1	12,5	100,0	100,0
Nedostaje	7	87,5		
Prisutna limfo-vaskularna infiltracija	8	100,0	100,0	100,0
Dijametar tumora ≥ 2 cm	1	12,5	12,5	12,5
Dijametar tumora < 2 cm	7	87,5	87,5	100,0

Tabela 2. Prisutnost limfo-vaskularne i miometrijalne infiltracije i veličina tumora

Takođe je utvrđeno, da je kod pacijentkinja sa pozitivnim limfnim žlezdama odnos egzocerviklanog tipa karcinoma bio 87,5%, a endocervikalnog 12,5%, kao i da su u tim slučajevima karcinomi histološkog gradusa 2 bili sa 100% učestalosti. U slučajevima kada nije u postoperativnom patohistološkom nalazu nađeno prisustvo karcinoma nego, H-SIL, CIN III prosečna starost tih pacijentkinja je bila 44 godine (95%CI 36-51) i cervicitis chronica 43 godine (95%CI 28-57).

Konačno, naši rezultati ukazuju da je ukupna tačnost preoperativnog stadiranja 75,6% (svi stadijumi bolesti IA1-IIA2, FIGO klasifikacija), a u 22,7% slučajeva ne (svi stadijumi bolesti IIB-IVB, FIGO klasifikacija), dok u 1,7% slučajeva nema preoperativnih ili postoperativnih podataka (Tabela 3).

Tačnost preoperativnog stadiranja	N	N	Validni %	Kumulativni %
Da	90	75,6	76,9	76,9
Ne	27	22,7	23,1	100,0
Total	117	98,3	100,0	
Missing	2	1,7		
Total	119	100,0		

Tabela 3. Dijagnostička pouzdanost preoperativnog stadiranja karcinoma grlića

Diskusija

Stadiranje karcinoma grlića je kliničko i to skladu sa preporukama International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification iz 2018. godine. Postoje četiri stadijuma I-IV, pri čemu se stadijumi I-IIA2 nazivaju ranim i sa boljom prognozom, a stadijumi IIB-IVB se nazivaju kasnim i sa lošijom prognozom⁴. Za rani stadijum najčešće je predviđeno operativno lečenje, sa postoperativnom zračnom terapijom sa/bez citostatske potencijacije, a u slučajevima pridruženih komorbiditeta pacijentkinja radi se manje radikalna operacija ili se ne operiše, kada se pacijentkinje podvrgavaju samo zračnoj terapiji sa/bez citostatske potencijacije^{5,6}. Dok se u slučajevim kasnog stadijuma karcinoma grlića pacijentkinje podvrgavaju samo zračnoj terapiji sa/bez citostatske potencijacije, zavisno od zdravstvenog stanja pacijentkinja⁷.

Naša retrospektivna studija obuhvata 117 pacijentkinje sa dijagnostikovanim karcinomom grlića za koje je na Onkološkom konzilijumu GAK Narodni Front određeno operativno lečenje. Većina pacijentkinja su podvrgnute radikalnim histerektomijama tip B, C i C1 po Querleu-Morrow klasifikaciji sa adneksetomijama i bilateralnim pelvičnim limfonodektomijama, osim 26 pacijentkinja sa IA1 stadijom bolesti kod kojih je urađena histerektomija sa adneksetomijom tip A, što je u skladu sa pristupom i drugih autora i smernicama renomiranih profesionalnih udruženja^{8,9}.

Utvdili smo i porast stope endocervikalne forme karcinoma u odnosu na egzocervikalnu formu karcinoma. Budući da je sam klinički pregled subjektivan i sa visokom stopom grešaka, neophodan je pregled iskusnog onkološkog ginekologa¹⁰. Početni, a posebno uznapredovani stepen parametrijalne invazije se smatra najčešćim i odlučujućim faktorom za izbor načina lečenja-operativni ili zračni sa/bez citostatske potencijacije^{11,12}.

Zaključak

Stažiranje karcinoma grlića je neophodno da se radi u specijalizovanim kancerološkim centrima i od strane iskusnih onkoloških ginekologa radi smanjenja grešaka.

Literatura

1. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143(Suppl 2):22–36.
2. Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et. al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641-655.
3. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2009;105(2):107–108.
4. Averette HE, Ford JH, Jr, Dudan RC, Girtanner RE, Hoskins WJ, Lutz M H. Staging of cervical cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1975;18(3): 215–232.
5. Benedet J, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2000;70(2):209–262.
6. Nisreen A. Cervical Cancer Staging in Saudi Arabia. *Clinicoradiological Correlation. Biomed Res Int.* 2019;2019:8745828. doi: 10.1155/2019/8745828
7. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy *Ann Surg Oncol* 2017; 24(11):3406-3412.

8. Griffin TW, Parker RG, Taylor WJ. An evaluation of procedures used in staging carcinoma of the cervix. *American Journal of Roentgenology*. 1976;127(5):825–827.
9. Ho C, Chien T, Jeng C, Tsang Y, Shih B, Chang S. Staging of cervical cancer: comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography and pelvic examination under anesthesia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 1992;91(10):982–990.
10. Chung CK, Nahhas WA, Zaino R, Stryker JA, Mortel R. Histologic grade and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology*. 1981;12(3): 348–354.
11. Boss EA, Barentsz JO, Massuger LFAG, Boonstra H. The role of MR imaging in invasive cervical carcinoma. *European Radiology*. 2000;10(2):256–270.
12. Joly-Lobbedez F. Evidence based of chemoradiotherapy in cervix carcinoma. *Cancer Radiothérapie*. 2009;13(6-7): 503–506.

Autor za korespondenciju:

dr Mirko Mačkić

e-mail: mirko.mackic7@gmail.com

Promena nivoa endogenih adrenalnih steroida, testosterona, tiroidnih hormona i prolaktina kod adulta muškog pola obolelih od hronične bubrežne bolesti

Gluvić Zoran¹, Samardžić Vladimir¹, Lačković Milena¹, Mladenović Violeta², Radenković Saša³, Obradović Milan⁴, Isenović R. Esma⁴

¹ Kliničko bolnički centar Zemun, Služba endokrinologije, dijabetesa i internističke intenzivne nege, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

² Klinika za endokrinologiju i dijabetes, Klinički centar Kragujevac, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija

³ Klinika za endokrinologiju i dijabetes, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

⁴ Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke „Vinča“ - Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Hronične bubrežne bolesti su sve zastupljenije u kliničkoj praksi. Malo je literaturnih podataka o funkcionalnosti endokrinih osovina kod bolesnika sa različitim stadijumima hronične bubrežne bolesti, kao i o prirodnoj adaptaciji endokrinog sistema u odnosu na postojeći nivo oštećenja bubrežne funkcije. Usložnjavanju ovog problema doprinosi i započinjanje peritonealnih ili hemodijaliznih sesija, a kod manjeg broja ispitanika i transplantacije bubrega. Stoga je neophodno simultano pratiti hroničnog bubrežnog bolesnika od strane nefrologa i endokrinologa, kako bi se prirodne endokrine adaptacije razlikovale od endokrine disfunkcije, koju treba lečiti. Lečenje endokrine disfunkcije kod hroničnog bubrežnog bolesnika se ne razlikuje u odnosu na osobe sa očuvanom bubrežnom funkcijom, mada je klinička praksa ukazala na neophodnost individualnih modifikacija doze lekova i dinamike monitoringa, posebno u slučajevima prisutnosti zamena za bubrežnu funkciju.

Ključne reči: hronična bubrežna bolest, endokrini sistem, endokrina disfunkcija.

Changes in the level of endogenous adrenal steroids, testosterone, thyroid hormones, and prolactin in adult men diagnosed with chronic kidney diseases

Gluvić Zoran¹, Samardžić Vladimir¹, Lacković Milena¹, Mladenović Violeta², Radenković Sasa³, Obradović Milan⁴, Isenović R. Esma⁴

¹ Zemun Clinical Hospital, Department of Endocrinology, Diabetes and mICU, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

² Kragujevac Clinical Hospital, Clinic of Endocrinology and Diabetes, Faculty of medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³ Niš Clinical Hospital, Clinic of Endocrinology and Diabetes, Faculty of medicine, University of Niš, Niš, Serbia

⁴ Department of Radiobiology and Molecular Genetics, VINČA Institute of Nuclear Sciences - National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Abstract

We are the witnesses of a significant increase in chronic kidney diseases (CKD) occurrence. There is scarce literature evidence about functional integrity and natural adaptation of endocrine system axes in patients with different stages of always progressive CKD. Such a problem is growing with the beginning of renal replacement treatments (peritoneal and hemodialysis) or even with renal transplantation. The close monitoring of CKD patients by nephrologist and endocrinologist is mandatory because the natural adaptation of the endocrine system in CKD patients must be differed out of endocrine dysfunction, which has to be treated. Endocrine dysfunction management principles are mostly the same as for the patients with no CKD, except for close drug dose monitoring, especially in the circumstances with concomitant renal replacement treatment.

Key words: chronic kidney disease, endocrine system, endocrine dysfunction.

1. Metabolizam endogenih adrenalnih steroida i testosterona

Endokrina uloga bubrega pored sinteze pojedinih hormona (npr. eritropoetina i kalcitriola), obuhvata i metabolizam i ekskreciju drugih hormona, poput steroida kore nadbubrega i testisa¹. Svrha endo-metaboličke uloge bubrega je da se steroidi kore nadbubrega i testosteron učine neaktivnim, kao i da se poveća njihova hidrosolubilnost i tako neaktivni i konjugovani metaboliti se potom izlučuju bubrezima.

Kortizol (K) se značajno modifikuje pre izlučivanja urinom, pri čemu se <1% sekretovanog K izlučuje u nepromenjenom obliku. Metabolizam K prolazi kroz dve faze, hepatičnu konverziju i hepatičnu konjugaciju. Hepatičnom konverzijom K se prevodi u neaktivni kortizon, koji se dalje enzimski modifikuje u tetrahidrokortizon. Hepatična konjugacija se obično vrši sa glukuronskom kiselinom i na taj način se metaboliše preko 95% K, kortizona i metabolita. Konjugati u cirkulaciji i izlučuju urinom.

Oko 30-50% aldosterona (AL) je slobodno u plazmi i biološki aktivno, dok je ostatak vezan za albumine i kortizol-vezujući globulin (*engl. Cortisol Binding Globulin*, CBG). Poluživot AL je kratak, oko 15-20min. On se brzo inaktiviše u jetri i postaje neaktivni tetrahidro-aldosteron, koji se potom konjuguje u bubrezima i formira aldosteron-18 glukuronid. Veoma mala količina AL se u urinu može naći u slobodnoj formi. Dezoksikortikosteron (DOC) se luči u gotovo ekvimolarnim količinama poput AL. On je u cirkulaciji gotovo u potpunosti vezan za CBG, tako da je <5% u slobodnoj, biološki aktivnoj formi. Metaboliše se u jetri u tetrahidroksi-DOC, potom konjuguje sa glukuronskom kiselinom i kao takav izlučuje urinom. Slobodnog DOC u urinu nema ili gotovo da nema.

Metabolizam adrenalnih androgena (AA) rezultuje ili njihovom degradacijom i inaktivacijom ili njihovom perifernom konverzijom u potentne androgene, poput testosterona (T) i dihidrotestosterona (DHT). Dehidroepiandrosteron (DHEA) se, kao osnovni AA, može konvertovati u DHEA-sulfat (sulfokinazom) ili, pak, u delta 4 androstenedion, koji se dalje može konvertovati u T ili etiholanolon odnosno androsteron, a oni nadalje uticajem 17-alfa reduktaze u etiholandiol i androstanediol. T se pod uticajem 5-alfa reduktaze konvertuje u DHT u androgen-senzitivnim (AS) tkivima, koji se nadalje pod uticajem 3-alfa reduktaze prevodi u androstanediol. Metaboliti AA se konjuguju kao glukuronidi ili sulfati i izlučuju urinom.

Svega 2% testosterona (T) se u cirkulaciji nalazi u slobodnoj, biološki aktivnoj formi, dok je oko 38% vezano za albumine, odnosno 60% za globulin koji vezuje polne hormone (*engl. Sex-hormone Binding Globulin*, SHBG). Većina cirkulišućeg T se primarno konvertuje u jetri u različite metabolite, poput androsterona i etiholanolona, koji se potom konjuguju sa glukuronskom i sumpornom kiselinom, da bi se potom kao 17-ketosteroidi izlučili urinom. Svega 20-30% urinarnih ketosteroida nastaje metabolizmom T, dok ostatak nastaje metabolizmom AA^{1,2}.

2. Uticaj nedijalizne hronične bubrežne bolesti na nivoe endogenih adrenalnih steroida, testosterona, tiroidnih hormona i prolaktina kod odraslih muškaraca

U hroničnim bubrežnim bolestima (*engl. Chronic Kidney Disease*, CKD) pored retencije metabolita azotnih jedinjenja dolazi i do retencije drugih jedinjenja i metabolita, koja definišu laboratorijsko-klinički sindrom, uremiju. Uremija uzrokuje brojne endokrine disfunkcije, poput neadekvatnog funkcionisanja sistema negativne povratne sprege, kao i ispade u sintezi hormona, vezivanju hormona za proteine nosače i njihovom transportu, potom metabolizmu i izlučivanju hormona i njihovih metabolita³⁻⁵. Takođe, uremija je i proinflamatorno stanje, gde humoralni uremijski faktori i proinflamatorni citokini doprinose inflamaciji, koja ubrzava proces ateroskleroze i povećava rizik od sledstvenog KV morbiditeta i mortaliteta⁶. Sve endokrinopatije kod obolelih od CKD, samostalno i/ili udruženo, pored toga što predstavljaju značajan faktor rizika sa kardiovaskularne (KV) bolesti, su i moguće terapijske mete. Na taj način bi se tretmanom endokrine disfunkcije istovremeno smanjio i rizik od KV bolesti kod obolelih sa CKD⁵.

Najčešće pominjane i klinički najznačajnije endokrinopatije kod odraslih muškaraca sa CKD su hii perprolaktinemija, deficijencija T, sindrom niskog T3 i supklinički hipotiroidizam, kao i hiperkortizon lemija.

Hiperprolaktinemija je česta endokrina disfunkcija kod obolelih od CKD oba pola, sa prevalencom između 30 i 65%⁷. Patofiziološki mehanizmi nastanka hiperprolaktinemije kod obolelih od CKD su vezani za redukciju klirensa prolaktina, ali i njegove povećane sinteze uzrokovane smanjenjem inhibitorne dopaminergičke aktivnosti⁷. Hiperprolaktinemija dovodi do poremećaja pulzatilnosti gonadotropnog rilizing hormona (GnRH), inhibicije u sintezi gonadotropina i sledstvene deficijencije T kod muškaraca sa CKD^{5, 8}. Pored značajnog uticaja na promene u seksualnoj i reproduktivnoj sferi, veoma je značajan uticaj hiperprolaktinemije na akceleraciju ateroskleroze kod obolelih od CKD^{9, 10}. Pokazano je da je nivo prolaktina u krvi nezavisno povezan sa endotelnom disfunkcijom i arterijskom krutosti kod bolesnika sa CKD⁷. Baš kao što je pokazano da je nivo prolaktina značajan prediktor KV događaja kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom bez bubrežne bolesti¹¹, hiperprolaktinemija doprinosi KV morbiditetu i kod osoba sa CKD (Ros S et al. 2013)⁵, a po studiji Carrero i sar.⁷ taj rizik je naglašeniji kod nedijaliznih CKD bolesnika (27% vs 15% za svakih 10ng/ml porasta prolaktina u krvi).

Deficijencija testosterona (T) je najčešća disfunkcija hipotalamo-hipofizno-gonadalne (HHG) osovi(ne kod muškaraca sa CKD, kako zbog smanjenog klirensa prolaktina, tako i zbog uremijske inhibicije signalne transdukcije na nivou LH-Leydigove ćelija testisa¹². Sekretacija LH kod obolelih od CKD zadržava pulzatilni karakter, ali su amplitude pulseva značajno smanjene¹³. Bazalni nivoi LH su povišeni kao rezultat sniženih nivoa T, a delom i zbog smanjenja renalnog klirensa LH. Sve ove promene su proporcionalne stepenu smanjenja jačine glomerulske filtracije^{13, 14}.

Primarni hipogonadizam se kod bolesnika sa CKD može potvrditi izostankom odgovora T na stimulaciju humanim horionskim gonadotropinom. Testisi kod ovih bolesnika su smanjene veličine, a histolo logijom bioptata testisa se detektuju ireverzibilne promene germinativnog epitela, znaci intersticijalne fibroze i polja kalcifikacija^{3, 15}. Nivoi SHBG kod muškarca rastu godinama života i doprinose sniženom nivou T u starijem životnom dobu. Kod obolelih sa CKD, kao i kod osoba sa očuvanom funkcijom buž brega, nivoi SHBG su slični nakon prilagođavanja za konfaunding varijable¹⁶. Baš kao i u slučaju hiperprolaktinemije, i deficijencija T može doprineti ubrzanju ateroksleroze i sledstvenog povećavanja KV morbiditeta i mortaliteta kod obolelih sa CKD¹⁷. Uzevši u obzir koncentracije ukupnog ili slobodnog T, čak oko 40-60% muškaraca sa CKD u stadijumu 5 je hipogonadno¹⁸. Međutim, promene u sintezi i metabolizmu polnih steroida su prisutne i pri znatno nižim stadijumima CKD¹⁹. Pored toga, ove promene se ne samo da se ne popravljaju, već i progrediraju nakon započinjanja tretmana hemodijalizom (HD)^{5, 12}. Humoralni faktori koji se akumuliraju u uremiji, postojanje drugih ko-morbiditeta, kao i primena raznih grupa lekova za lečenje bubrežne/ih i pridruženih bolesti, negativno utiču na sintezu i metabolizam polnih steroida¹². Tako deficijencija T i uremijski humoralni faktori sinergistički doprinose povećanju inflamacije kod obolelih sa CKD⁶. Čini se da i sam T ima imunomodulatornu ulogu, jer se suplementacijom T postiglo smanjenje produkcije inflamatornih citokina kod hipogonadnih muškaraca sa komponentama metaboličkog sindroma²⁰, što dalje otvara perspektivnu primene T i kod obolelih sa CKD bolesnika sa deficijencijom T.

Najčešće *tiroidološke disfunkcije* kod obolelih od CKD su sindrom niskog T3 (kod oko 80% obolelih) i supklinički hipotiroidizam (kod oko 20-25% obolelih)^{21, 22}. Uzroci su multifaktorijelni i uključuju retenciju joda u štitastoj žlezdi, izmenu vezivanja tiroidnih hormona za nosače, inflamaciju, malnutrit ciju i izmenjenu aktivnost periferne dejodinaze^{23, 24}. Upravo smanjena periferna konverzija T4 u T3 je uzrok niskog T3 sindroma, a ne smanjena T3 sekrecija ili povećana T3 degradacija²⁵. Sindrom niskog T3 se smatrao odbranom od gubitka proteina, ali su pokušaji nadomeštaja T3 doprineli pogoršanju već postojeće proteinske malnutricije²⁶. Takođe, FT3 se dodatno i reverzibilno snižava u inflamatornim stanjima, poput infekcije kod bolesnika sa CKD, te u tom slučaju, pored ostalih, može biti i marker inflamacije. Za razliku od nivoa perifernih tiroidnih hormona, nivo TSH je stacionaran i nije pod uticajem smanjene bubrežne funkcije sa/bez HD, te je njegovo određivanje kod obolelih od CKD, bilo pre

ili postdijalizno, najbolji pokazatelj tiroidnog hormonskog statusa²⁵. Principi započinjanja lečenja tiroidnih disfunkcija kod obolelih sa CKD su identični onima sa normalnom bubrežnom funkcijom^{23, 27}.

Različiti nivoi *cirkulišućeg K i adrenokortikotropnog hormona (ACTH)* su opisani kod obolelih sa CKD²⁸. Odgovor adrenalnih steroida na ACTH stimulaciju se opisuje kao normalan, subnormalan ili neadekvatan kod obolelih sa CKD²⁹. Pojedini autori definišu CKD kao stanje ACTH-zavisnog hiperkortizolizma, shodno čestom nalazu povišenog noćnog kortizola i povišenog ACTH. Čini se da je funkcionalnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osovine, iako smanjena, ipak očuvana kod obolelih sa CKD^{29, 30}. U pogledu cirkadijalnosti, oboleli sa CKD imaju očuvan diurnalni ritam sekrecije kortizola plazme i salive u poređenju sa zdravim kontrolama, pre čemu je K u popodnevnim i večernjim satima (1800-2400h) podešen na viši nivo³⁰. U novije vreme, salivarni K i AL imaju prednost nad cirkulišućim, jer reflektuju frakciju slobodnog, biološki aktivnog hormona³¹⁻³³. Inače, studije su pokazale da nema razlika u korelacijama salivarnog i plazma K između obolelih sa CKD i zdravih kontrola³⁰. Takođe je veoma teško dijagnostikovati Kušingov sindrom kod obolelih sa CKD, s obzirom na prisutnu hipertkortizolemiju kod ovih bolesnika. Stoga ne čudi pojava lažno pozitivnih rezultata kod obolelih sa CKD³³. Međutim, ako je ponoćni salivarni K normalan, sa velikom sigurnošću i tačnošću se može isključiti Kušingov sindrom kod obolelih sa CKD³⁰. Svakako, značaj hipertkortizolemije je u njenom nedvosmislenom doprinosu povećanju morbiditeta i mortaliteta obolelih sa CKD^{28, 30}.

3. Uticaj hemodijalize (HD) na nivoe endogenih T i K/AL, kao i hormona koji utiču na gonadnu funkciju muškarca (prolaktin i periferni tiroidni hormoni)

HD i endogeni K i AL. Kod obolelih sa CKD koji su sa normalnim ili povišenim krvnim pritiskom, a nalaze se na hroničnom programu HD, najčešće se registruje hipertkortizolemija, povišen ponoćni salivarni K, kao i neadekvatna supresija jutarnjeg K nakon prekonoćnog 1mg deksametazonskog supresivnog testa³⁰. Iako su podaci o nivou AL manje dostupni, često se kod HD bolesnika registruje i povišen nivo AL, koji se udruženo sa hipertkortizolemijom često povezuje sa naprasnom srčanom smrću i povećanjem stope opšteg mortaliteta kod obolelih dijabetičara sa CKD koji su na hroničnom programu HD³⁴. Ukoliko se kod CKD bolesnika na hroničnom programu HD razvije produžena i neobjašnjiva hipotenzija, koja je bez odgovora na uobičajenu terapiju i utiče na kvalitet prevashodno HD, neophodno je sprovesti stimulacione testove za procenu adrenokortikalne rezerve³⁵. Inače, salivarni K i AL pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju sa cirkulišućim homolozima kod zdravih ispitanika, kao i obolelih na HD³⁵.

HD i endogeni T. Poznato je da je čak 40-60% adultnih muškaraca sa CKD, koji su na hroničnom programu HD, hipogonadno³⁶. Već je ukazano na činjenicu da je deficijencija T povezana sa povećanim rizikom od mortaliteta kod muškaraca sa CKD, a to se svakako odnosi i na one koji su na hroničnom programu HD¹⁸, uzimajući u obzir i godine života kao konfaunding varijablu, koja *per se* značajno doprinosi povećanju mortaliteta³⁶. Pokazano je da promena sa uobičajene, dnevne HD sesije, na prekonoćnu produženu sesiju, doprinosi povećanju nivoa T, tj. bioraspodjelivosti T ciljnim tkivima, ali ne putem promena u nivoima SHBG³⁷. Inače, sama dužina trajanja dijaliznog procesa ne utiče na stanje erektilne funkcije i nivo polnih steroida u serumu³⁸. Svakako da su promene u funkcionisanju HHG osovine usko povezane sa infertilitetom kod CKD bolesnika, posebno onih koji su na hroničnom programu HD^{39, 40}. Napredovanjem CKD češće se registruje pojava oligo/azoospermije, kao i izmena u morfologiji i pokretljivosti spermatozoida, čemu inflamacija i oksidativni stres tokom procesa HD dodatno doprinose^{40, 41}. S druge strane, poboljšanje funkcionalnosti HHG osovine i kvaliteta spermograma, sa sledstvenim poboljšanjem fertiliteta je pokazano kod osoba sa transplantovanim bubregom^{39, 42, 43}. Nadomeštaj T kod obolelih od CKD sa deficijencijom T još uvek nema uporište u vodičima, osim u određenim situacijama³.

HD i periferni tiroidni hormoni. Poređenjem koncentracija ukupnog T3 i slobodnog T4 (*engl. Free Thyroxine, FT4*) pre i nakon HD sesije, vidi se da su one značajno više neposredno nakon HD²⁵. Objasnjenje ovih minimalnih promena u nivoima tiroidnih hormona po HD/PD verovatno leži u njihovom

pomeranju u/iz ekstravaskularnog prostora^{26, 44}. Moguć kompenzatorni mehanizam koji održava eutireoidno stanje kod obolelih sa CKD koji su na hroničnom programu HD su influks i efluks L-T3 u eritrocitima⁴⁵. Pored toga, kod dijaliznih bolesnika je smanjen noćni porast sekrecije TSH u odnosu na nedijalizne CKD bolesnike, što kod pojedinih može objasniti niži FT⁴⁶. I sam kvalitet dijalize doprinosi poboljšanju funkcionalnosti hipotalamo-hipofizno-tiroidne (HHT) osovine. Naime, primećeno je da se korekcijom metaboličke acidoze u uslovima visoko kvalitetnih dijaliza, postiže zavidno poboljšanje HHT osovine⁴⁷. Metabolička acidoza i dijalizabilni uremijski toksini kod bolesnika sa CKD mogu uticati na smanjenje transkripcije T3, što može biti osnova za sindrom tiroidne rezistencije kod ovih bolesnika⁴⁸.

Zaključak

Ovim revijskim radom je prikazan uticaj hronične bubrežne bolesti, kao i efekata zamena bubrežne funkcije, na funkcionalnost endokrinih osovina kod odraslih muškaraca. S obzirom na poznatu vulnerabilnost ove rastuće populacije bolesnika, veoma je značajan individualan pristup svakom od njih i bliska saradnja nefrologa i endokrinologa u pogledu praćenja, detekcije i lečenja pridruženih endokrinopatija.

Zahvalnica

Rad je rezultat saradnje Službe za endokrinologiju, dijabetes, bolesti metabolizma i medicinske internističke intenzivne nege Kliničko bolničkog Centra Zemun, Laboratorije za radiobiologiju i molekularnu genetiku Instituta za nuklearne nauke „Vinča” - Instituta od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, kao i Klinike za endokrinologiju i dijabetes KC Niš i KC Kragujevac. Doprinos u pisanju rada su dale mlade nade Službe endokrinologije KBC Zemun, dr Bojan Joksimović, dr Martina Tomasović i dr Marija Šinik.

Literatura

1. Lim VS, Kathpalia SC, and Henriquez C. Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure. *Med Clin North Am* 1978;62(6):1341-61.
2. Gardner D and Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 10th Ed., Lange. . 2017.
3. Edey MM. Male Sexual Dysfunction and Chronic Kidney Disease. *Frontiers in medicine* 2017;4:32-32.
4. Meuwese CL, Stenvinkel P, Dekker FW, and Carrero JJ. Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(3):166-76.
5. Ros S and Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nephrologia* 2013;33(2):181-7.
6. Fukata J, Imura H, and Nakao K. Cytokines as mediators in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *J Endocrinol Invest* 1994;17(2):141-55.
7. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012;7(2):207-215.
8. Majumdar A and Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci* 2013;6(3):168-75.
9. Gómez F, de la Cueva R, Wauters JP, and Lemarchand-Béraud T. Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin. *Am J Med* 1980;68(4):522-30.

10. Wallaschofski H, Lohmann T, Hild E, Kobsar A, Siegemund A, Spilcke-Liss E, et al. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2006;96(1):38-44.
11. Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, et al. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl* 2011;34(3):217-24.
12. Iglesias P, Carrero JJ, and Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 2012;25(1):31-42.
13. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11(4):337-41.
14. Dunkel L, Raivio T, Laine J, and Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. *Kidney International* 1997;51(3):777-784.
15. Mitchell R, Bauerfeld C, Schaefer F, Schärer K, and Robertson WR. Less acidic forms of luteinizing hormone are associated with lower testosterone secretion in men on haemodialysis treatment. *Clinical Endocrinology* 1994;41(1):65-73.
16. Yi S, Selvin E, Rohrmann S, Basaria S, Menke A, Rifai N, et al. Endogenous sex steroid hormones and measures of chronic kidney disease (CKD) in a nationally representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(2):246-52.
17. Carrero JJ and Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(11):4030-41.
18. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):184-90.
19. Yilmaz MI, Sonmez A, Qureshi AR, Saglam M, Stenvinkel P, Yaman H, et al. Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with nondialysis chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1617-25.
20. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R, Mories MT, Miralles JM, and Orfao A. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol* 2006;189(3):595-604.
21. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, and Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney International* 2006;70(3):523-528.
22. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, and Targher G. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008;3(5):1296-1300.
23. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, and Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017;390(10101):1550-1562.
24. Klein I and Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344(7):501-9.
25. Alsaran K, Sabry A, Alshahhat H, Babgy E, and Alzahrani F. Free thyroxine, free triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone before and after hemodialysis in Saudi patients with end-stage renal disease: is there any difference? *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(5):917-21.
26. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38(4, Supplement):S80-S84.
27. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-1421.

28. N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B, Frey BM, and Frey FJ. Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis. *Kidney International* 2002;61(5):1859-1866.
29. Arregger AL, Cardoso EM, Tumilasci O, and Contreras LN. Diagnostic value of salivary cortisol in end stage renal disease. *Steroids* 2008;73(1):77-82.
30. Raff H and Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocr Connect* 2013;2(1):23-31.
31. Perogamvros I, Keevil BG, Ray DW, and Trainer PJ. Salivary Cortisone Is a Potential Biomarker for Serum Free Cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(11):4951-4958.
32. Contreras LN, Arregger AL, Persi GG, Gonzalez NS, and Cardoso EM. A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotropin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(6):675-82.
33. Carroll T, Raff H, and Findling J. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome: a meta-analysis. *Endocrine Practice* 2009;15:335-42.
34. Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A, Pilz S, Schönfeld S, Blouin K, et al. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *European heart journal* 2013;34(8):578-587.
35. Arregger AL, Cardoso EM, Zucchini A, Aguirre EC, Elbert A, and Contreras LN. Adrenocortical function in hypotensive patients with end stage renal disease. *Steroids* 2014;84:57-63.
36. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Asci G, Toz H, Tatar E, et al. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010;5(11):2018-2023.
37. van Eps C, Hawley C, Jeffries J, Johnson DW, Campbell S, Isbel N, et al. Changes in serum prolactin, sex hormones and thyroid function with alternate nightly nocturnal home haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(1):42-7.
38. Ahmed A-f, Shaban M, Daoud A, Mohamed N, Solyman A, and Fahim A. Erectile function and gonadal hormones levels in men with end-stage renal disease: It's relevance to duration of haemodialysis. *Andrologia* 2018;50(8):e13073.
39. Xu LG, Xu HM, Zhu XF, Jin LM, Xu B, Wu Y, et al. Examination of the semen quality of patients with uraemia and renal transplant recipients in comparison with a control group. *Andrologia* 2009;41(4):235-40.
40. Prem AR, Puneekar SV, Kalpana M, Kelkar AR, and Acharya VN. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Br J Urol* 1996;78(4):635-8.
41. Lehtihet M and Hylander B. Semen quality in men with chronic kidney disease and its correlation with chronic kidney disease stages. *Andrologia* 2015;47(10):1103-8.
42. Eckersten D, Giwercman A, Pihlsgård M, Bruun L, and Christensson A. Impact of Kidney Transplantation on Reproductive Hormone Levels in Males: A Longitudinal Study. *Nephron* 2018;138(3):192-201.
43. Reinhardt W, Kübber H, Dölff S, Benson S, Führer D, and Tan S. Rapid recovery of hypogonadism in male patients with end stage renal disease after renal transplantation. *Endocrine* 2018;60(1):159-166.
44. van Leusen R and Meinders AE. Cyclical changes in serum thyroid hormone concentrations related to hemodialysis: movement of hormone into and out of the extravascular space as a possible mechanism. *Clin Nephrol* 1982;18(4):193-9.
45. Rodrigues MC, Santos GM, da Silva CA, Baxter JD, Webb P, Lomri N, et al. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26(4):461-6.

46. Yonemura K, Nakajima T, Suzuki T, Ando S, Genma R, Nakamura H, et al. Low free thyroxine concentrations and deficient nocturnal surge of thyroid-stimulating hormone in haemodialysed patients compared with undialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):668-72.
47. Wiederkehr MR, Kalogiros J, and Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1190-7.
48. Santos GM, Pantoja CJ, Costa E Silva A, Rodrigues MC, Ribeiro RC, Simeoni LA, et al. Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3-dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins. *Nuclear receptor* 2005;3(1):1-1.

Autor za korespondenciju:

Doc. dr Zoran Gluvić, naučni saradnik,
KBC Zemun, Klinika za internu medicinu,
Služba endokrinologije, dijabetesa i internističke intenzivne nege,
Vukova 9, 11080 Zemun
Telefon: +381 11 3772 759, +381 11 3772 715
Email: zoranglusic@yahoo.com

Razvoj raka dojke kod žena sa cistama dojke: prikaz slučaja

Vladan Lekovski¹, Goran Bogdanović², Milan Jovanović³, Zoran Čirić³, Mihailo Bezmarević³, Jovana Stevanović³, Aleksandar Lazić¹

¹ Klinika za hirurgiju, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

² Odeljenje za opštu hirurgiju, Opšta bolnica Bor, Srbija

³ Odsek za opštu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija, Medicinski fakultet

Univerzitet odbrane, Beograd, Srbija

Apstrakt

Ciste dojke su najčešće benigne promene kod žena starih od 35 do 50 godina. Obično ne postoji rizik za razvoj karcinom dojke kod žena sa cističnim promenama, ali u retkim slučajevima može se pronaći karcinom zajedno sa cistom. U radu smo prikazali dve pacijentkinje stare 33 i 45 godina. Obe bolesnice su imale cistične promene na dojkama. Preoperativno uradili smo: biopsiju finom iglom (FNA) sa citološkim pregledom sadržaja aspirata, ultrazvučni pregled dojke i mamografiju za drugu pacijentkinju. Ciste su hirurški uklonjene i poslate na završnu histopatološku verifikaciju. Pacijentkinji staroj 33 godine dijagnostikovao je medularni karcinom dojke i podvrgnuta je aksilarnoj disekciji i biopsiji sentinel limfnog nodusa dojke (SNB) sa histopatološkim (HP) i imunohistohemijskim (IHC) analizom, nakon čega je pacijentkinja lečena sa adjuvantnom hemoterapijom. Kod pacijentkinje starosti 44 godine dijagnostikovao je mucinozni karcinom dojke, urađena je delimična resekcija dojke aksilarnom disekcijom i primenjena adjuvantna hormonska terapija. Radioterapija je sprovedena kod obe pacijentkinje i tokom tri godine pratila ih je regionalna onkološka ordinacija. Iako maligne ćelije nisu pronađene citološkim pregledom, moramo biti oprezni, jer u zidu ciste mogu biti maligne ćelije, pa su histopatološki (HP) i imunohistohemijski (IHC) nalazi najrelevantniji dijagnostički postupak. Primarno lečenje karcinoma dojke je operacija, ali važnu ulogu u lečenju imaju postoperativna radioterapija, hemoterapija i hormonska terapija. Preživljavanje zavisi od veličine, vrste tumora i zahvaćenih limfnih čvorova. Prognostički parametri koje treba uzeti u obzir

Development of breast cancer in women with breast cysts: A case report

Vladan Lekovski¹, Goran Bogdanović², Milan Jovanović³, Zoran Čirić³, Mihailo Bezmarević³, Jovana Stevanović³, Aleksandar Lazić¹

¹ Clinic for Surgery, Clinical Hospital Centar Zemun, Belgrade, Serbia

² Department of General Surgery, General Hospital Bor, Serbia

³ Department of General Surgery, Military Medical Academy, Medical Faculty of the

University of Defense, Belgrade, Serbia

Abstract

Breast cysts are the most common benign changes at women aged 35 to 50 years old. Usually there isn't highest risk for breast cancer in women with cystic changes, but in the rare cases cancer can be found in association with a cyst. We reported two patients aged 33 and 45 years old. Both of them had breast cystic changes. We performed Fine Needle Aspiration (FNA) with cytological examination of the aspirated content, the breast ultrasound examination and mammography for second patient. Cysts were surgically removed and sent to the final histopathological verification. Patient 33 years old was diagnosed medullary breast cancer and undergone axillary dissection and breast sentinel node biopsy (SNB) with histopathological (HP) and immunohistochemical (IHC) findings, after that patient was treated with adjuvant chemotherapy. In patient 44 years old was diagnosed mucinous breast cancer, performed partial breast resection with axillary dissection and applied adjuvant hormonal therapy. Radiotherapy was conducted on both patients and they were followed for 3 years by a regional oncologic dispensary. Although malignant cells wasn't find by cytological examination we have to be careful because in the wall of the cyst may be malignant cells, so histopathological (HP) and immunohistochemical (IHC) findings are the most relevant diagnostic procedures. Primary treatment of breast cancer is surgery, but important role in management have postoperative radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy. Survival depends on the size, type of tumor and affected lymph nodes. Prognostic parameters which should be considered are: menopausal sta-

su: menopausalni status, veličina tumora, lokacija tumora, status limfnih čvorova, tip tumora, nuklearni stepen, histološki stepen, hormonski receptori i markeri tumora.

tus, tumor size, tumor location, lymph node status, tumor type, nuclear grade, histological grade, hormone receptors and tumor markers.

Ključne reči: rak dojke, cista dojke, multidisciplinarni pristup.

Keywords: breast cancer, breast cyst, multidisciplinary approach.

Introduction

The breast is often the centre of a number of pathological processes, including breast cancer like the most common cause of death at women^{1,2}. Breast cysts are benign changes as well as fibrosis. For both of them we often use term fibrocystic changes (previously, fibrocystic disease) which is the most common benign change at women aged 35 to 50 years old. Cysts are fluid-filled, round or oval sacs within the breasts with smooth surface and they are always movable^{3,4}. They are most often found in women in their 40s, but they can occur in women of any age. Monthly hormone changes often cause cysts to get bigger and become painful and more noticeable just before the menstrual period⁵. Breast cysts are usually asymptomatic, patients discover them accidentally and a sudden enlargement can cause a pain. In the most cases cysts are not dangerous, but in rare cases tumor outgrowth can be developed from the wall of the cyst, rarely linked with malignant changes. Their medical significance is that it can look like a real breast tumor. The most accurate diagnostic procedures are ultrasonography (US) and fine needle aspiration (FNA) cytology³. Small cysts don't require further diagnostics and therapy, while larger cysts (2cm or more) require implementation of US and FNA. If patients are 40 years or older they require mammography or core-needle biopsy. Just in rare cases cysts need to be surgically removed⁶.

Case report

Patient 1. Female patient 33 years old complained of painful tumefaction in the left breast (Figure 1.).

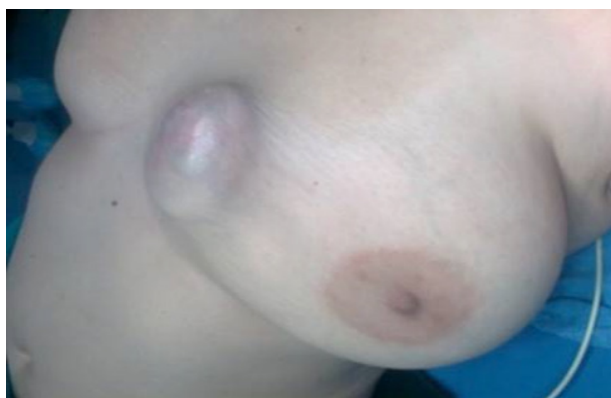


Figure 1. Tumefaction in the left breast.

Breast ultrasound shows at the junction of internal quadrants of left breast a cystic formation- size 50x12 mm, lobular looks, with a wall thickness 3-4 mm and dense content. Ractive lymph node of 16 mm was found in the left axilla. It was removed 80 ml of serous fluid by FNA. Cytological analysis of cystic fluid shows increase of proteins, presence of foamy cells, white blood cells and polymorphonuclear leukocyte. Abdomen US and chest X-ray were within a normal range, laboratory analyses was

normal, except the value of erythrocyte sedimentation was 25. Oncology council suggested removal of the cyst and further histopathological (HP) verification. Findings of a final HP verification showed medullary breast cancer classified as T2NxMx, moderately differentiated (Figure 2.).

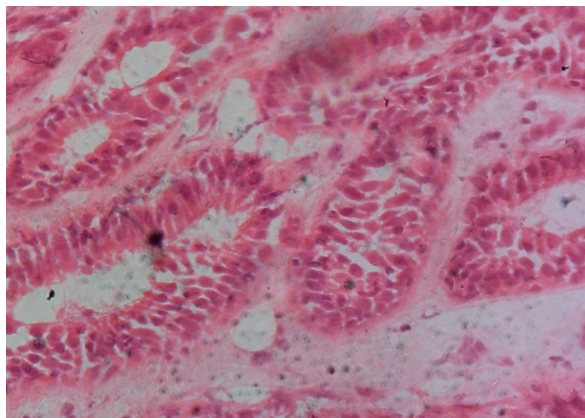


Figure 2. Histopathology findings of medullary breast cancer.

The surrounding tissue and stroma of tumor were diffusive infiltrated with lymphocytes. Tumor margins were clear, without infiltration of the surroundings tissue. Immunohistochemical (IHC) findings showed negative scores for estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR) and human epidermal growth factor receptor (HER-2) was negative. Patient underwent to Sentinel Lymph Node Biopsy (SLN) and HP findings. One of 18 (1/18) isolated lymph nodes by axillary dissection showed metastasis, the others showed sinus histiocytosis and lipomatosis. The patient was treated with adjuvant chemotherapy protocol AC/ IV cycles and then XII cycles of chemotherapy protocol Taxol weekly. Upon the completion of chemotherapy patient underwent to the postoperative radiotherapy.

Patient 2. Female patient 45 years old complained of tumefaction into the right breast. Mammography findings revealed an irregularly shaped tumor shadow, with lobular smooth contours, size 65x30 mm at the right breast, at the junction of the lateral quadrants with spreading to the upper lateral quadrant (Figure 3.).

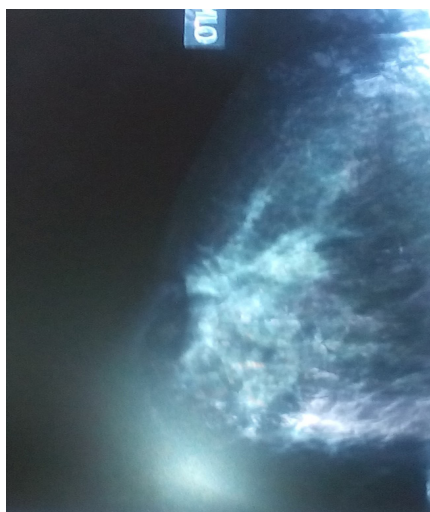


Figure 3. Mammography findings (irregularly shaped tumor shadow) .

Tumefaction was described as probably benign change with BI RADS 3 for the right breast and BI RADS 2 for the left breast. Tumor was classified as T3NxMx. At first, patient refused the recommended surgical treatment and didn't answer for control checks. After a year, when breast tumor enlarged, she came again for examination. She dismissed the possibility of radical surgery, because of the fear of losing her job. Tumorectomy of the right breast was done a year after that (Figure 4.). Tumor was classified as T3N1Mx. HP confirmed presence of the invasive ductal carcinoma and areas of mucinous cancer (Figure 5.).

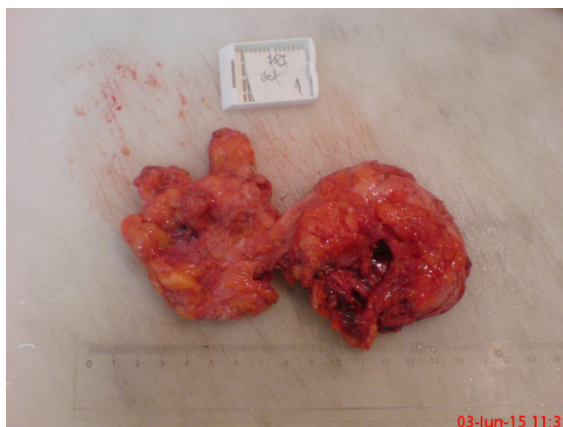


Figure 4. Gross specimen of surgical removed breast tumor.

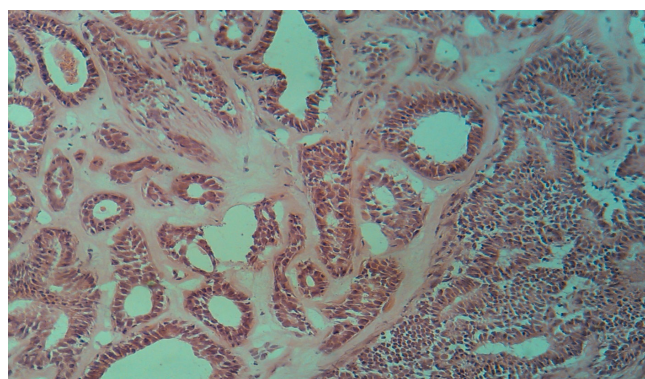


Figure 5. The invasive ductal carcinoma and areas of mucinous components

Patient underwent to partial resection of right breast, axillary dissection and lymph nodes removal. IHC findings showed ER score 8/ 80%, PR score 8/ 80% and HER-2 1 (10%). Atypical duct epithelial hyperplasia, atypical lobular hyperplasia, duct ectasia, cicatrix, fat necrosis and the foreign body granuloma were observed in the resected tumor tissue. Lymph nodes didn't show signs of sinus histiocytosis, lipomatosis and hyalinosis (0/7). The patient was treated with adjuvant hormonal therapy (Nolvadex 20 mg per day) and postoperative radiotherapy on the right breast. In the period of monitoring after conducted therapy mammography results were normal (BI RADS 2) on both sides with suspected benign microcalcifications in both breasts.

Discussion

Large number of women have some lumps in breasts. The most of them are just benign changes as well as fibrosis or/ and cysts (fibrocystic changes), fibroadenoma, galactocoele and others⁷. Breast cysts occurs because of fluid accumulation when obstruction of the terminal ducts exists, either because of fibrosis or proliferation of intraductal epithelial⁸. It considers that predominance of estrogen over the progesterone has influence in pathogenesis of cysts⁹. Cysts may be solitary or multiple, unilateral or bilateral, simple or complex, microcysts or macrocysts. The difference between simple and complex cysts is in content of the cysts which may be clear, muddy and haemorrhagic. And complex cysts contain thick walls, septa or mixed solid and cystic components¹⁰. Considering that the fluid in cysts contain different concentration of substances like cations, hormones and growth factors, there are two types of cysts. Type I cysts have higher concentration of potassium than sodium and chloride, higher concentration of androgen and estrogen conjugates and epidermal growth factor. Type II cysts have different concentration of these substances in relation to type I. It considered that type I cysts carry an increased risk of developing breast cancer¹¹. Microcysts are too small to feel and can't be seen by eye. If fluid continues to increase, macrocysts can form⁵. The following symptoms of breast cysts are: lumps in one or both breasts, swelling, tenderness, pain, a thickening of tissue. The symptoms may be different comparing one breast with another and they can be worse because of hormonal changes during the menstrual cycle. The lumps are usually movable and smooth surface, but sometimes the lumps may be more fixed in one place. The first diagnostic method is complete clinical breast examination which includes both breasts and the chest, axillae and regional lymph nodes. The most accurate diagnostic procedures is US which can effectively distinguish solid masses from cysts⁶. It has high percent of a sensitivity and a specificity in detecting abnormalities in symptomatic women¹². For the simple cysts there are no need for further investigation. But if cyst causes pain and bothers patient or it's a complex cyst or solid mass, FNA and mammography (for the patients 40 years or older) will be done⁶. FNA will cause discharging of cyst and release patient from pain. Cytological analysis can show of which cells does the cyst fluid contain. Definitive diagnosis is based on HP verifications. We can only follow the benign changes without other therapy methods because there is no proof that breast cysts convert into the breast cancer¹³. If HP verification shows malignant change, surgical resection will be the best treatment⁶.

Breast cancer is the most common malignant tumor at women population. It is a leading cause of death among malignant tumors and one of the leading causes of premature death in women^{1,2}. The incidence and mortality of breast cancer are constantly growing. Disease is usually discovered in advanced stages and age limit is increasingly moving towards ever younger population. After a number of newly found cases, Serbia is on the 18th place in Europe and mortality of this disease is on the second place. In Serbia, breast cancer has poor prognosis because patients don't go to preventive examinations and disease is detected in late stage when the chances of successful therapy and survival is low.

There are many types of breast cancer. The most common type is adenocarcinoma. The two main types of adenocarcinoma are invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma. Around 80% of breast cancers are the invasive ductal carcinoma. Other of them are: inflammatory breast cancer, medullary breast carcinoma, mucinous breast carcinoma, tubular breast carcinoma, cribriform breast carcinoma and papillary breast carcinoma¹⁴. Invasive ductal carcinoma is the most common type of breast cancers. It infiltrates surrounding tissue and has the worse prognosis compared with other breast cancers. IHC findings show positive scores of ER, PR and positive HER-2 in this type of cancer. It can spread to the bones, liver and lungs. Therapy of invasive ductal carcinoma consists of surgery, axillary dissection, postoperative radiotherapy and adjuvant hormonal therapy¹⁵. Medullary breast carcinoma is rare breast tumor and made less than 5% of invasive breast carcinomas. The diagnosis of medullary carcinoma is defined by HP verification which includes lymphoplasmacytic infiltration, noninvasive microscopic circumscription, syncytial growth pattern >75% and grade 2 or 3 nuclei. It has negative scores for ER, PR and HER 2, but there are some subtypes with these positive scores. The most number of studies claim that this type of breast cancer has better outcome overall compared with invasive ductal

carcinomas¹⁶. Mucinous carcinoma of the breast is an rare form of breast tumors and made 1 to 7% of all breast cancers. It is characterized with the presence of extracellular mucin. Mucinous carcinoma of the breast is a rare type and has a good prognosis due to low incidence of lymph node metastases. It can be pure mucinous breast carcinoma which is rare and it can be related with invasive lobular or ductal carcinomas¹⁷. Proliferative breast lesions without atypia, including usual ductal hyperplasia, intraductal papillomas, sclerosing adenosis and fibroadenomas have only a small increased risk of breast cancer development^{3,18}. Patients with atypia have an approximately 4.3 times greater risk of developing cancer compared to the general population¹⁹. The greater risk of developing cancer in women with proliferative breast lesions is related with personal and family history, genetic predisposition, hormone exposure and many other risk factors²⁰. The major symptoms of breast cancer are: mass fixed to the skin or chest wall, firm, irregular mass, skin dimpling, matted or fixed axillary lymph nodes, haemorrhagic or spontaneous nipple discharge, thickened, erythematous skin. The most important is prevention of breast cancer. Self- and clinical breast examination are in the first place. Mammography is recommended in women 40 years or older and at age 25 or individualized in patients who are high risk by known history or genetic predisposition²¹. US may be used as extra diagnostics, but it doesn't have advantage in relation to the mammography²². Magnetic resonance imaging (MRI) is an important diagnostics method for detection, staging and management of breast cancer in selected patients. Screening MRI is more sensitive, but less specific²⁰. The most valuable diagnostic procedure is HP which shows type and differentiation of tumor cells and grade of tumor. IHC findings are important as prognostic indicators. They included ER and PR which are related with worse prognosis of disease (receptors have negative score if less than 1% of tumor cells show staining of any intensity)²³. HER-2/ neu is recommended when the evaluation by IHC isn't valuable and it's important for choice of treatment with monoclonal antibody targeted to the HER2 protein. Before the initiation of treatment it is important to do tumor classification (TNM). Surgery is the best management option for breast cancer and includes partial mastectomy, total mastectomy, sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. When tumor is inoperable, it can be tried with neoadjuvant chemotherapy which increases possibility for breast conserving surgery. Postoperative radiotherapy, adjuvant hormonal and chemotherapy have an important role in further treatment.

Conclusion

Although malignant cells wasn't find by cytological examination we have to be careful because in the wall of the cyst may be malignant cells, so histopathological (HP) and immunohistochemical (IHC) findings are the most relevant diagnostic procedures. Primary treatment of breast cancer is surgery, but important role in management have postoperative radiotherapy, chemotrerypy and hormonal therapy. Survival depends on the size, type of tumor and affected lymph nodes. Prognostic parameters which should be considered are: menopausal status, tumor size, tumor location, lymph node status, tumor type, nuclear grade, histological grade, hormone receptors and tumor markers.

Literature

1. Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), August 20, 2015.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006, *Ann Oncol*, 2007;(18):581-592.
3. Guray M, Sahin AA. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management. *The Oncologist*. May 2006;11(5):435-449.
4. Z. Gerzić, M. Dragović. Osnovi hirurgije, Medicinska knjiga, Beograd 1994.
5. Smith AR, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa AS, Lortet-Tieulent J, Manassaram-Baptiste D, et al. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2016;66:95-114.
6. Klein S. Evaluation of Palpable Breast Masses. *American Family Physician*. 2005;71(9):1731-1738.
7. Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Yang HF, Wu CJ, Sun YS, Chen WL. Examining the Associations among Fibrocystic Breast Change, Total Lean Mass, and Percent Body Fat. *Sci Rep*. 2018 Jun 15;8(1):9180
8. Gokhale S. Ultrasound characterization of breast masses. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Aug; 19(3): 242-247.
9. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jan;154(1):161-79.
10. Man C, Wei WZ, Wen PW. Cystic breast lesions by conventional ultrasonography: sonographic subtype-pathologic correlation and BI-RADS Assessment. *Arch Med Sci*. 2014;10(1):76-83.
11. Bruzzi P, Dogliotti L, Naldoni C, Bucchi L, Costantini M, Cicognani A, et al. Cohort study of association of risk of breast cancer with cyst type in women with gross cystic disease of the breast *BMJ* 1997;314:925.
12. Moss HA, Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Lomas DJ, Warren RM. How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? *Clin Radiol* 1999;54:676-82.
13. Nuray Voyvoda. Simple breast cysts: should we treat or not? *Diagn Interv Radiol* 2017;23:86.
14. Nuray V. Simple breast cysts: should we treat or not? *Diagn Interv Radiol* 2017;23:86.
15. Pervez, Shahid., Khan, Hassan. Infiltrating ductal carcinoma breast with central necrosis closely mimicking ductal carcinoma in situ. (comedo type); a case series. *Journal of Medical Case Reports*. 2007;1:83.
16. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, Coates S, Viale G, Ohlschlegel C, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Thürlimann B. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Annals of Oncology* 2012;23:2843-2851.
17. Dumitru A, Procop A, Iliesiu A, Tampa M, Mitache L, Costache M, et al. Mucinous Breast Cancer: a Review Study of 5 Year Experience from a Hospital-Based Series of Cases. *Maedica (Buchar)*. 2015;10(1):14-18.
18. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ 3rd, Visscher DW. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(3):229-37.
19. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4):1258-65.



20. Rupen Shah, Kelly Rosso, S David Nathanson. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):283–298.
21. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(10):1060-96.
22. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol*. 2010;20(3):734-42.
23. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jul;134(7):e48-72.

Corresponding author:

Vladan Lekovski, MD,
Department of General Surgery,
Clinical Hospital Centar Zemun, 11000, Serbia,
Phone: +381 63121 14 96,
E-mail: zeppelin95@gmail.com

Karcinom dojke udružen sa trudnoćom- Da li je indikovao pregled magnetnom rezonancom?

Svetlana Kocić, Nenad Janeski, Nataša Rakonjac
Služba za radiološku dijagnostiku, Kliničko
bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Karcinom dojke udružen sa trudnoćom je maligna neoplazma dojke koja se javlja tokom trudnoće ili u toku prvih godinu dana od porođaja tokom laktacije. Povišen nivo hormona (estrogen, progesteron i prolaktin) u ovom specifičnom periodu dovodi do strukturalnih promena, povećavaju volumen i gustinu žlezdanog parenhima dojki, čime je otežana sama klinička i radiološka dijagnoza. Prezentujemo slučaj pacijentkinje starosti 38 godine, koja u toku prvih mesec dana laktacije napipala bezbolnu promenu u levoj dojci.

Ključne reči: karcinom udružen sa trudnoćom (PABC), trudnoća, laktacija.

Uvod

Karcinom dojke udružen sa trudnoćom (PABC) je maligna neoplazma dojke koja se javlja tokom trudnoće ili u toku prvih godinu dana od porođaja tokom laktacije. U svetlu savremene civilizacije, žene najčešće rađaju u kasnijoj starosnoj dobi, tako da incidenca PABC-a raste i iznosi 0,3/1000 trudnoća^{1,2}. Oko 2/3 ovih karcinoma se javlja kod starijih prvorotki, najčešće u prvih 6 meseci nakon porođaja. Riziko faktori su: starija životna dob, hormonska substitucija, asistiranje fertilizacije tehnikama. Povišen nivo hormona (estrogen, progesteron i prolaktin) dovode do strukturalnih promena, povećavaju volumen i gustinu žlezdanog parenhima dojki, čime je otežana sama klinička i radiološka dijagnoza.

Prikaz slučaja

Prezentujemo slučaj pacijentkinje starosti 38 godine, prvorotke, koja u toku prvih mesec dana laktacije napipala bezbolnu promenu u levoj dojci. Anamnestički trudnoća je nastala prirodnim putem, protekla uredno kao i sam porođaj. U porodici nije bilo karcinoma dojke. Ultrazvučni pregled i mamografija su detektovali narušenu arhitektoniku bez mogućnosti preciznog merenja dimenzija, bez jasnog izdvajanja tumorskih promena i po BIRADS sistemu nalaz je klasifikovan kao 4b uz indicaciju za dalju dijagnostiku. Pacijentkinja je upućena na pregled magnetnom rezonancom (Slike 1-5.), koja je prikazala tačnu lokalizaciju i ekstenzivnost patološkog procesa. Tumorska promena je imala segmentnu distribuciju, dimenzija 41x26x36mm sa uvećanim, izmenjenim limfnim čvorovima u istostranoj aksilarnoj dimenzija 17x11mm. Kontralateralna dojka i aksilarna regija su bile urednog nalaza bez prisustva tumorskih promena i uvećanih limfnih čvorova. Urađena je core biopsija i dobijen je patohistološki nalaz lokalno uznapredovalog duktalnog invazivnog karcinoma (DCI), receptorskog statusa ER +, PR+, HER2 -, Ki 67 30 %.

Breast cancer associated with pregnancy: Is magnetic resonance imaging indicated?

Svetlana Kocic, Nenad Janeski, Natasa Rakonjac
Department of Radiology, Clinical Hospital
Center Zemun, Belgrade, Serbia

Abstract

Pregnancy-associated breast cancer is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy or in the first postpartum year. High hormones level (estrogen, progesteron and prolactin) during this specific period make structural changes, increase breast volume and density and make the diagnosis often very difficult. We present the case of 38 old women, who noted a painless breast mass during first month of breastfeeding.

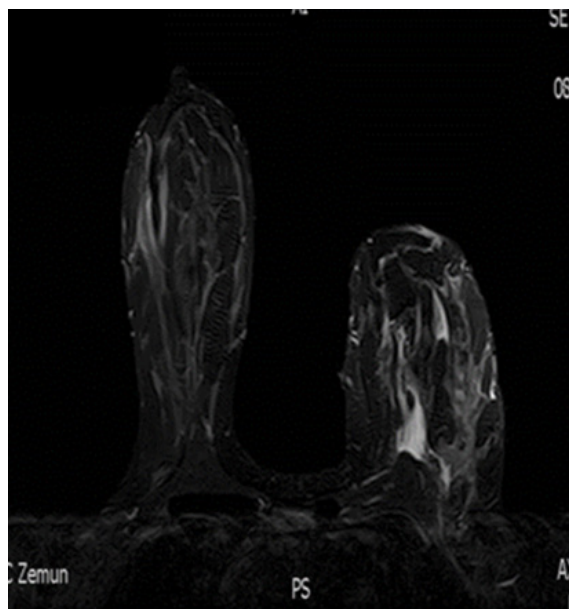
Key words: Pregnancy associated breast cancer (PABC), pregnancy, lactation



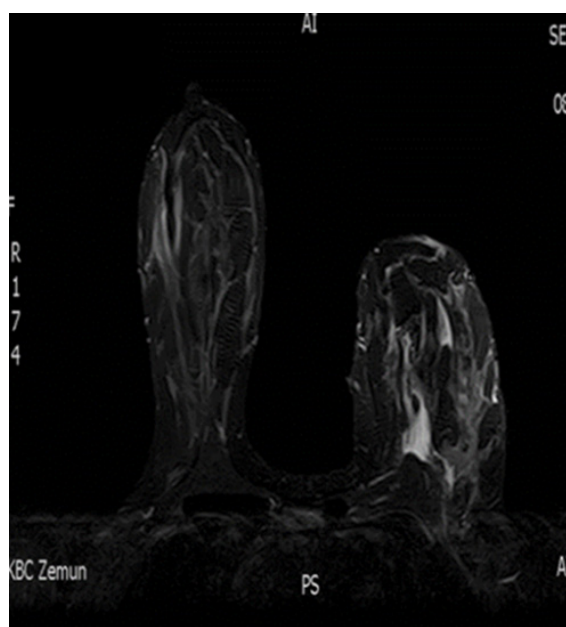
Slika 1. Aksijalna T1W- leva dojka je manja, Tu zona je sniženog IS sa lokalizacijom u spoljašnjim kvadrantima



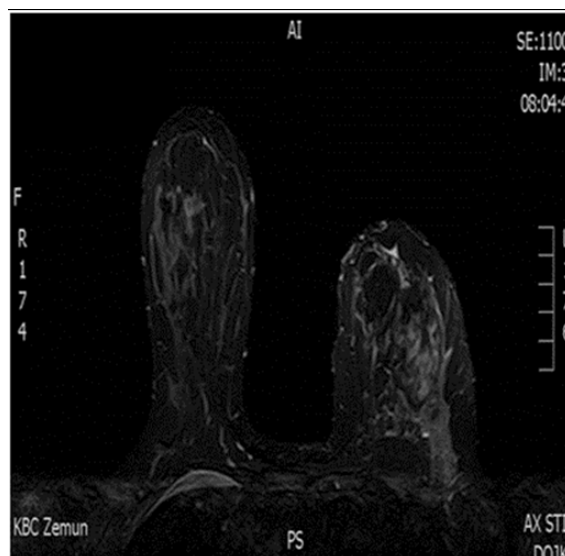
Slika 2. Aksijalna T2W Tu zona je povišenog IS sa pratećim okolnim edemom i retrakcijom mamile



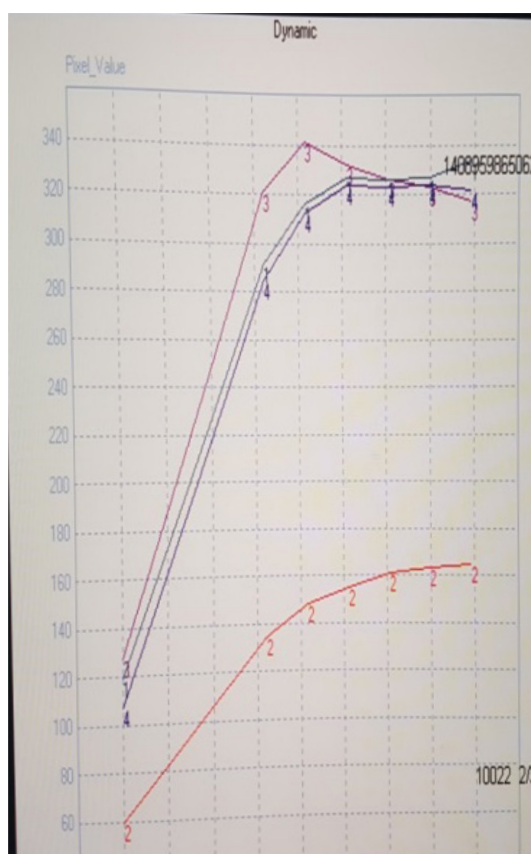
Slika 3. Aksijalna STIR- u levoj dojci u spoljašnjim kvadrantima Tu zona je povišenog IS



Slika 4. Aksijalna STIR- Tu zona u spoljašnjim kvadrantima sa okolnim edemom



Slika 5. Aksijalna subtrakciona studija - non mass enhancement segmentno povećanje IS u levoj dojci



Slika 6. Dinamske karakteristike: Tu promena ima inicijalni brzi wash in, TIC tip II krivu (dinamske karakteristike odgovaraju malignom procesu)

Diskusija i zaključak

Na karcinome udružene sa trudnoćom (PABC) se u dnevnom rutinskom radu vrlo retko misli. Izmenjen hormonski i fiziološki status žene koji prati taj period su glavni razlozi kasnog javljanja na pregled ali i zakasnele dijagnoze. Zbog svojih specifičnosti predstavlja pravi klinički izazov i zahteva multidisciplinarni pristup radiologa, patologa, hirurga i onkologa.

Ovaj karcinom je najčešće zastupljen karcinom tokom trudnoće i laktacije sa incidencom 2.4-7.3/100,000 trudnica¹. Prosečna starost žena je između 32 i 38 godina, dok se u 6.5% svih slučajeva javlja kod žena preko 40 godina^{1,2}.

Same strukturalne promene dojki tokom trudnoće i laktacije dovode do otežane detekcije malih lezija, pa se ovaj karcinom najčešće otkriva u uznapređovalom stadijumu. Povišen nivo hormona (estrogen, progesteron i prolaktin) dovode do povećanja volumena i gustine žlezdanog parenhima dojke, čime je otežana sama klinička i radiološka dijagnoza. Ultrazvuk³ je prvi dijagnostički modalitet evaluacije patoloških promena, visoke senzitivnosti i specifičnosti sa mogućnošću distinkcije cističnih i solidnih lezija, ali je ova metoda vrlo subjektivna i zavisi od samog iskustva kliničara. Senzitivnost mamoografije⁴ je u ovom periodu snižena, zbog difuznog povećanja gustine i vaskularizacije žlezdanog parenhima. Biopsija suspektne lezije (FNAC, CNB) predstavlja zlatni standard u dijagnostici karcinoma dojke, ali je nije uvek moguće uraditi. Najčešći patohistološki nalaz⁵ je duktalni invazivni karcinom (78-100%), histološkog gradusa G3 (40-84%), hormonskog statusa, ER+(20-66%), HER2+ (17-39%), TNBC (22-41%), limfovaskularne invazije 61%. Na molekularnom nivou najčešći je Luminal A podtip.

Pregled magnetnom rezonancom (MRI) nije preporučljiv u periodu trudnoće, ali je potpuno bezbedan u doba laktacije⁴. Ovaj dijagnostički modalitet predstavlja jedinstvenu kombinaciju neinvazivnosti i mogućnosti precizne vizuelizacije anatomije, lokalizacije, karakterizacije patoloških promena, proceni ekstenzivnosti bolesti, planiranju adekvantnog hirurškog tretmana kao i u follow up. U slučaju naše pacijentkinje magnetna rezonanca nam je prikazala preciznu lokalizaciju i ekstenzivnost procesa, upotrebom naprednih sekvenci dinamske karakteristike patološke promene, i time pomogla u određivanju daljeg tretmana.

Zahvaljujući primeni osnovnih i naprednih MR sekvenci senzitivnost u otkrivanju invazivnog karcinoma dojke iznosi preko 90%, a specifičnost oko 70%. Uprkos relativnoj niskoj specifičnosti, MRI pokazuje visoku senzitivnost u dijagnostici in situ i invazivnih karcinoma dojke, koji su klinički i mamografski okultni i time značajno doprinosi boljim dijagnostičkim i terapijskim rezultatima.

Literatura

1. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:837-843
2. Litton JK, Theriault RL: Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15:1238-1247.
3. Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla BV. Management of breast cancer during pregnancy: are we compliant with current guidelines?. *AJP Rep*. 2017;7:39-43.
4. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM: Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Women's Health (Lond)*. 2009, 5:243-249.
5. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al.: Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007;27(Suppl 1):S101-124.

Autor za korespondenciju:

dr Svetlana Kocić

email: lanakocic@gmail.com

Časopis „Materia Medica” izlazi tri puta godišnje i objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine. Za publikovanje se primaju sledeće vrste radova: uvodnici (do 5 strana), originalni radovi (do 10 strana), revijalni radovi (do 12 strana), seminarski radovi (do 10 strana) prikazi slučaja (do 5 strana), pisma uredniku (do 2 strane), prikazi knjiga (do 2 strane), dopisi za rubriku u spomen - „In memoriam” (do 5 strana), istorija medicine (do 5 strana) i konferencijska saopštenja (do 5 strana). Uređivački odbor se striktno pridržava principa Dobre naučne prakse. Kada pripremaju rad za publikovanje autori moraju da se pridržavaju uputstva koje je predložio Internacionalni komitet za urednike medicinskih časopisa, a koje je objavljeno na web sajtu Internacionalnog komiteta urednika medicinskih časopisa <http://www.icmje.org/>

UPUTSTVO ZA PRIPREMU RUKOPISA

Koristite Time New Roman, font 12, justify orijentaciju (Ctrl + J) i prored 1,5

1. strana

Naslov rada (do 12 reči ili 100 slovnih mesta sa proredima, pisati malim slovima poštujući pravopis o velikim slovima, ne stavljati tačku na kraju)

Prvi A. Autor¹, Drugi B. Autor², Treći C. Autor³... (puno ime i prezime sa srednjim slovom)

¹ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

² Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

³ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

Autor za korespondenciju

Ime Prezime, institucija, adresa, telefon, e-mail

2. strana

Apstrakt (do 250 reči, strukturiran)

Pišite ga u: originalnom naučnom članku, preglednom članku, prikazu slučajeva, rubrici aktuelno i u rubrici seminarski radovi, a ne pišite ga u uvodnicima i pismima uredništvu

Apstrakt treba da sadrži sledeće delove

Cilj (Objective, Aims),

Metod (Methods),

Rezultate (Results)

Zaključak (Conclusion).

Ključne reči: ili kratke fraze do 10 (obavezno sa MeSH liste koja se može naći na web sajtu www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)

I SADA PONOVI SVE NA ENGLISKOM

3. strana

Uvod (idealno uvod je uvod do 25 rečenica na jednoj strani A4 formata)

1. Paragraf - 1-2 uvodne rečenice za centralnu rečenicu **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi znamo” (polje istraživanja)**. Posle centralne rečenice slede 1-2 završne rečenice za 1. paragraf ili 1-2 prelazne na sledeći paragraf. Poželjno je ovaj deo potkrepiti sa 1-2 reference, ne više od 5, a najbolje je da to budu poglavlja iz udžbenika ili revijalni radovi.

2. Paragraf – 1-2 uvodne rečenice ka centralnoj rečenici drugog paragrafa. **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi ne znamo” (problem istraživanja)**. Čitaoca upoznajete sa postojećim podacima (tuđim i sopstvenim) o problemu koji istražujete, o ograničenjima da se taj problem reši i o pitanjima na koja odgovori još nisu dati. Citirati samo one reference koje se neposredno odnose na istraživanje istog predmeta i koja su prethodila vašem istraživanju.

3. Paragraf - Cilj vašeg istraživanja.

Sugestije:

Ako preterate sa referencama u Uvodu izgubićete „blago” za diskusiju i opteretite spisak literature (većina časopisa dozvoljava, pa i mi najviše 25-30 referenci. Prilikom prikupljanja reference neophodno je citirati reference novijeg datuma, naravno da neka stara (“kapitalna”) može naći svoje mesto. Redosled referenci koje citirate treba da sledi logičan raspored paragrafa uvoda. Prve reference su one koje se odnose na uopšteno znanje o problem i reference o istraživačkom problem. Zatim slede reference vezane za nova istraživanja - prethodna, aktuelna istraživanja i njihove limitacije

Nikada u Uvodu ne iznositi svoje rezultate

Konkretni cilj se obično navodi u jednoj rečenici (poslednjoj rečenici Uvoda) koja postavlja očekivanja zbog kojih je istraživanje započeto i zbog kojeg se rad piše. Vodite računa cilj je prva rečenica strukturiranog apstrakta i poslednja rečenica Uvoda .

4. strana

Materijal i metode

Opišite kako ste došli do rezultata (precizan dizajn studije, metoda koju ste koristili i kako ste analizirali podatke). Tačni podaci gde je studija sprovedena. Budite koncizni (ne pišete turistički vodič). Ukoliko koristite standardni metod citirajte referentnu literaturu. Sve mere koje saopštavate u poglavlju rezultati, u poglavlju metode moraju imati opisan način kao se do njih došlo. Prilikom čitanja ovog metoda, treba omogućiti čitaocima da imaju kritički uvid u vaš radi i da ponove vašu studiju baš na onaj način kako ste je vi uradili. Podnaslovi koji se koriste u poglavlju metoda kao što su: učesnici, dizajn studije, specifične metode, analiza podataka... klasično određuju njen sadržaj. Neophodno je da date detalje o odobrenju vaše studije, koje je dao etički komitet vaše institucije u kojoj je istraživanje sprovedeno. Zbog toga što su etički principi fundamentalni za dobru istraživačku praksu, mnogi časopisi ne žele da publikuju članke koji ne uključuju detalje o etičkim odobrenjima (Materia Medica je prihvatila Principe dobre naučne prakse). Čitaoci žele da znaju na koji ste način uključili ljude u vašu studiju. Stoga, izbor učesnika mora biti jasno opisan i uključujući i isključujući detalji moraju biti opisani u sitnice. Prilikom opisivanja učesnika studije, njihova privatnost mora biti poštovana. Ne smete uključiti bilo kakve identifikacione informacije o njima, u tekstu, tabelama ili fotografijama. Ako se koristi fotografija, pismeni pristanak mora biti uzet od pacijenta ili ako su deca, od njihovih roditelja. Veličinu i karakteristike uzorka, ne stavljajte u poglavlje materijal i metode nego stavite na početak poglavlja rezultati. Mnoge istraživačke studije koriste upitnike pa u poglavlju metode morate dati precizne detalje o upitniku, koje ste koristili, kako ste ga razvili, i testirali za ponovljivost. U eksperimentalnim studijama, detalji intervencija i kako su primenjeni moraju biti u potpunosti opisane.

5. Strana

Rezultati

Posle metoda, predstavlja najlakše poglavlje za pisanje. Možete koristiti interesantne kombinacije teksta, tabli i figura da odgovorite na pitanje studije u vidu jasne priče. Ovo poglavlje iz praktičnih razloga je poželjno pisati posle poglavlja metode, a pre pisanja uvoda i diskusije. Osnovno je da sopstvene rezultate učinite jasnim za čitaoca kako bi razumeli šta ste radili i dokle ste stigli. Ovo poglavlje mora voditi čitaoca kroz proces istraživanja. Dužina ovog poglavlja je određena isključivo brojem rezultata koje želite da prikazete, a ne onim što vi želite da kažete o tome. Rezultate treba prikazivati postepeno.

Prvo se prikazuju elementi deskriptivne statistike koja opisuje karakteristike uzorka studije. To je prvi paragraf poglavlja rezultati i njegov cilj je da precizno i jasno prikaže detalje vašeg uzorka. To je veoma važno, jer epidemiolozi žele da znaju kako ste definisali karakteristike vašeg uzorka, a kliničari žele da znaju koliko su učesnici u vašoj studiji slični sa njihovim pacijentima. Po završetku statističke analize podaci i rezultati se mogu prikazati na tri načina: tekstualno, tabelama i figurama.

Tekst – pojedine rezultate je bolje prikazati jednostavnim rečenicama sa podacima stavljenim u zagradu. *Primer: srednja vrednost proliferativnog potencijala za PCNA (2.20%) je veća nego srednja vrednost za Ki-67 P (1.64%) i Cyclin D1 (1.36%).*

Tabele – predstavljaju popis brojeva ili teksta u rubrikama pri čemu je svaka rubrika obeležena. Tabele pored prikazivanja podataka na pregledan način omogućavaju i ekonomično raspologanje prostorom u članku. Ne treba ih koristiti da bi se pokazao način kretanja nekih rezultata (trend) ili veza između pojedinih rezultata i to je bolje prikazati figurama (dijagramima). Na primer ukoliko želite da prikazete veličinu uzorka i odnos polova vaših ispitanika bolje je da koristite tabelu. Međutim, ukoliko želite da prikazete način na koji je pol povezan sa uzorkom populacije onda je bolje koristiti dijagrame. Legenda tabele se stavlja ispod tabele, levo orjentisana. U mnogim eksperimentalnim i opservacionim studijama je neophodno da prikazete osnovu upoređivanje studijskih grupa koje takođe definišu sposobnost generalizacije vaših rezultata. Nikada ne nazovite osnovnu karakteristiku vašeg uzorka „demografskim“ jer shodno Oksfordskom rečniku, demografija je grana antropologije u kojoj se proučava statistika, rođenja, smrti i bolesti i stoga, to nije prikladno za ovaj kontekst. U bilo kojoj studiji, procenat, srednja vrednost i njena standardna devijacija ili medijana i njen rang su najprikladnije metode deskriptivne karakteristike i zavise od informacija koje opisuju.

Figure – prikazivanje rezultata figurama podrazumeva korišćenje dijagrama, fotografija, šema, mapa i crteža kako bi se na jasan i pregledan način prikazali rezultati dobijeni u istraživanju. Postoji više vrsta dijagrama (štapišasti dijagram (*engl. bar chart*), histogrami učestalosti (*engl. histogram*), pogačasti dijagrami (*engl. pie chart*), linijski dijagrami (*engl. line graph*), i grafikoni sa slikama (*engl. pictograph*) prilagođenih za opisivanje i prikazivanje različitih vrsta obeležja i rezultata.

Sledeći paragraf poglavlja rezultati se odnosi na opisivanje bivarijantnih analiza.

U trećem paragrafu se opisuju multivarijantne analize i to je mesto gde se završava cilj ili testiranje hipoteze, navedeno na kraju poglavlja uvod. Prilikom pisanja ovog paragrafa jedino je bitno da kažete čitaocu ono što on želi da zna. Nemojte dodavati ili uključivati bilo kakve podatke koji se udaljavaju od glavnog cilja. Podsećamo vas da rezultati i podaci nisu ista stvar, nije potrebno da ponavljate brojeve u tekstu koje ste prikazali u tabelama ili figurama. Čitaoci žele da prime poruku iz tabela ili figura i ne treba im dozvoliti da sami interpretiraju.

6. Strana

Diskusija (1/3 vašeg teksta)

Diskusija je vrlo često najslabiji deo članka. Pojedine stvari u poglavlju diskusija praktično NE SMETE uraditi:

1. ne ponavljajte činjenice iz uvoda
2. izbegavajte ponavljanje rezultata
3. ne prikazujte rezultate koje niste prikazali u poglavlju rezultati
4. ne postoji ni jedan razlog da podvlačite koliko je „sjajan“ vaš rezultat, dozvolite da čitaoci sami o tome prosude

Diskusija ne predstavlja jednostavno ponavljanje rezultata ili potvrde njihove tačnosti. Svaka diskusija iznosi ono izvan očiglednosti (*engl. beyond the evidence*). Svaki članak sadrži zaključak koji se ne nalazi u poglavlju rezultati. Takođe svaki statistički značajan nalaz nema klinički značaj.

Diskusiju bi trebalo započeti, po mogućstvu jednom rečenicom - ponavljanjem glavnog nalaza. **1. paragraf** poglavlja diskusija se jednostavno može početi: „Naša studija pokazuje...” i izneti sažeto nalaz naše studije, po mogućstvu u jednoj rečenici.

2. paragraf - treba izneti jasno i precizno (praktično opširno) prednosti i nedostatke studije sa podjednakim naglaskom na oba elementa. Posebno treba imati na umu da će i urednici i čitaoci biti najzainteresovaniji baš za taj paragraf diskusije. Ukoliko urednik ili čitalac otkriju nedostatke u vašoj studiji, a vi ih niste opisali izgubiće poverenje u vašu studiju, jer praktično se postavlja pitanje: „Koliko je snaga vaše studije ako vi niste uočili nedostatak?”

3. paragraf se odnosi na studiju koja je izvedena. Neophodno je izneti doprinos studije. Ne treba iznositi da li je i u kojoj meri bolja od prethodnih studija na osnovu kvaliteta ili nedostataka koje ste izneli u prethodnom paragrafu, nego treba prednosti i nedostatke sopstvene studije uporediti sa prednostima i nedostacima drugih studija. Vrlo je važno da naglasite zašto ste vi dobili drugačije rezultate od ostalih ukoliko ste ih dobili. Pažnja! U ovom trenutku postoji opasnost da uđete u sferu špekulacija. Ukoliko ne znate zašto se vaši rezultati razlikuju od drugih iznesite to i ne pretendujte da su vaši ispravni, a tuđi pogrešni.