

**Милена Чавић\*, Ана Кривокућа, Радмила Јанковић, Синиша Радуловић**, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

**Milena Cavic, Ana Krivokuca, Radmila Jankovic, Sinisa Radulovic**,  
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

## ПЕРСОНАЛИЗОВАНА ТЕРАПИЈА МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА

## PERSONALIZED THERAPY OF MALIGNANT DISEASES

***Сажетак:** Упркос свим напорима светске здравствене и научне јавности, очигледан је пораст броја новооболелих особа од малигнух болести, као и спуштање старосне доби у којој се дијагноза рака поставља. У Србији је ситуација више него алармантна, са преко 25 хиљада нових случајева рака и преко 15 хиљада смртних случајева годишње. У Пиротском округу је пријављено око 600 нових случајева рака и око 270 смртних случајева годишње, при чему мушкарци најчешће оболевају од рака плућа, дебелог црева и простате, а жене од рака дојке, дебелог црева, плућа и грлића материце. С обзиром на сложеност малигнух болести, може се рећи да је њихово лечење све успешније, са знатно већим бројем нових циљаних лекова, од којих је један део доступан и у нашој земљи. У основи персонализоване терапије је потрага за „најбољим“ леком за сваког појединачног пацијента, односно леком на који ће пацијент најефикасније одговорити, уз што мање нежељених ефеката, што уједно снижава цену и*

---

\* milena.cavic@ncrc.ac.rs

Овај рад је настао под окриљем пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја бр. 41026.

доступност терапије. У модерној онкологији је познато да не одговарају све особе исто на циљане лекове често због разлика на нивоу гена, па је неопходно обавити генетичка испитивања пре њихове примене. Већина ових тестирања у Србији се централизовано обавља на Институту за онкологију и радиологију Србије.

**Abstract:** *In spite of tremendous scientific efforts that have been employed in the world, there is still a constant rise of the number of newly diagnosed cancer patients. It is also evident that for some malignant diseases, the median age at diagnosis is getting lower every couple of years. In Serbia, over 25 thousand people are diagnosed with cancer and over 15 thousand people die of cancer each year. In the Pirot county, there are around 600 newly diagnosed cancer patients annually, with around 270 deaths caused by cancer each year. Men in the Pirot county are mostly diagnosed with lung, colorectal and prostate cancer, and women with breast, colorectal, lung and cervical cancer. Taking into account the complexity of malignant diseases, they are successfully managed and treated with many targeted drugs, some of which are also available in Serbia. In the core of personalized therapy lies the search for the “best” cure for each patient, i.e. a drug that will have the highest therapeutic effect and low toxicity. This principle lowers the cost of treatment and enables a wider accessibility of drugs to patients. In modern oncology it is now a well-known fact that not all people respond equally to treatment, often because of variations at the genetic level, so it is necessary to perform genetic analysis before a targeted drug can be offered to a patient. Most of these analyses in our country are centrally performed at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia.*

**Кључне речи:** карцином, ген, персонализована терапија  
**Key words:** cancer, genes, personalized therapy

## УВОД

Малигне болести се сматрају главном хроничном болешћу нашег доба. Иако је за неке типове овог обољења лечење веома успешно, ретко када се говори о правом излечењу, а праћење поновне појаве симптома је неопходно обављати и више година након престанка лечења. Поставља се питање да ли су ове болести и раније биле заступљене у високом проценту, а ми нисмо имали довољно добру технологију да их све откријемо? Да ли су се можда јављале у каснијем животном добу, па се смртност приписивала старости? Да ли је здравствена нега била теже доступна особама

које нису живеље у развијеним центрима? Или је заиста модеран начин живота, са свим предностима које нам пријају, донео и талас нових фактора ризика за оболевање од малигнух болести? Какав је квалитет ваздуха, хране, воде, да ли је виши ниво зрачења, већи стрес и неизвесност на послу, дуже радно време? Претпоставља се да је комбинација свих ових фактора допринела алармантној ситуацији у којој се тренутно налазимо. Упркос свим напорима светске здравствене и научне јавности, очигледан је пораст броја новооболелих особа од малигнух болести, као и спуштање старосне доби у којој се дијагноза рака поставља.

У Србији је ситуација више него критична. Према подацима Регистра за рак из 2012. године у централној Србији, која има око 5 277 000 становника, пријављено је преко 25 000 нових случајева рака (од чега 53% чине мушкарци) и преко 15 000 смртних случајева од рака годишње (од чега 57% чине мушкарци) (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут, 2012). У Пиротском округу се годишње региструје око 600 нових случајева рака (56% су мушкарци) и око 270 смртних случајева од рака (58% су мушкарци). С обзиром на то да Регистар за рак 2012. године у Пиротском округу бележи око 91 000 становника, по проценту популације онколошка ситуација у Пиротском округу је слична ситуацији у земљи, али је број новооболелих нешто виши у односу на централну Србију. Када се упореде инциденције оболевања од карцинома по полу, у централној Србији код мушкараца она износи 540 оболелих на 100 000 становника, а у Пиротском округу 770 на 100 000, док је код жена у централној Србији инциденција 456 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 607 на 100 000 (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут, 2012). При анализи локализација које доприносе овој разлици у укупној инциденцији, евидентно је да мушкарци и жене Пиротског округа значајно више оболевају од рака колоректума, панкреаса и јетре (код жена и оваријума), што можда указује на утицај типа исхране богате црвеним месом, недовољан унос свежег воћа, поврћа и рибе, као и недовољну физичку активност становника.

Анализа најчешћих локализација карцинома и узрока умирања од карцинома показује да је у Србији ситуација слична као у свету – код мушкараца то су карцином плућа, колоректума, простате, мокраћне бешике, панкреаса и желуца, а код жена карцином дојке, колоректума, грлића материце, плућа и тела материце. Мушкарци Пиротског округа најчешће оболевају од карцинома плућа, колоректума и простате, а жене од карцинома дојке, колоректума, плућа и грлића материце (Завод за јавно здравље Пирот, 2015а). Према подацима Популационог регистра за рак који се успешно води у Пиротском округу у оквиру Центра за превенцију и контролу

болести, примећено је да је годинама уназад рак дојке водећа малигна болест код жена (Завод за јавно здравље Пирот, 2015б). Такође, рак грлића материце је са другог места пао на четврто, што се може објаснити знатно бољом превенцијом и раним откривањем. Када се упореде инциденције морталитета, у централној Србији код мушкараца она износи 338 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 340 на 100 000, док је код жена у централној Србији инциденција 214 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 248 на 100 000 (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут, 2012). Очигледно је да и поред нешто више стопе оболевања од карцинома становника Пиротског округа у односу на централну Србију, то ипак не доводи до значајног повећања морталитета од карцинома.

## ГЕНЕТИЧКА ТЕСТИРАЊА

Успех који прати побољшану превенцију и рано откривање карцинома поткрепљен је и разним генетичким тестирањима која су у свету, а и код нас, донела значајне резултате. Ова тестирања се изводе у циљу предвиђања ризика за појаву болести, предвиђања тока болести независно од терапије и предвиђања одговора на терапију.

## КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

На примеру карцинома дојке може се видети напредак који су генетичка тестирања донела у смислу процене степена ризика од оболевања. Од краја двадесетог века, бележи се постепен али стабилан пад морталитета од карцинома дојке, захваљујући огромном напретку у раној детекцији и бољем лечењу (den Hollander, Savage & Brown, 2013). Када је карцином дојке у питању, у Србији се годишње региструје око 4600 новооболелих жена и око 1600 смртних случајева, од којих се више од трећине дијагностикује на Институту за онкологију и радиологију Србије. У Пиротском округу просечно годишње оболи 70, а умре 19 жена, што по проценту популације одговара ситуацији у земљи. Када се упореде инциденције оболевања од карцинома дојке, у централној Србији она износи 117 оболелих на 100 000 становника, а у Пиротском округу 119 на 100 000. Када се упореде инциденције морталитета, у централној Србији она износи 43 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 44 на 100 000 (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут, 2012). Иако је карцином дојке у Пиротском

округу водећа малигна болест код жена, самопреглед дојке и одлазак на редовне годишње прегледе значајно смањују смртност од ове опаке болести. Тако је током септембра и октобра 2014. године на територији Пиротског округа радио и мобилни мамограф и при том је прегледано око 1000 жена (Завод за јавно здравље Пирот, 2014). За припаднике фамилија у којима постоји повећан ризик за појаву карцинома дојке (и јајника), омогућено је централизовано генетичко тестирање *BRCA1* и *BRCA2* гена из узорка крви на Институту за онкологију и радиологију Србије (Dobricic et al, 2013). Наследни карцином дојке чини 5-10% свих случајева карцинома дојке, па је пре обављања анализе обавезно саветовање са стручним лицима Института, који на основу личне и породичне историје процењују реалну потребу за овом анализом, која је веома скупа. Уколико се након генетичке анализе утврди постојање мутација у наведеним генима, особа се упућује на даље саветовање са одговарајућим клиничким лекарима који обавештавају о могућим опцијама и даљим корацима у нашој земљи. Поред ових гена, на Институту се такође испитују и други гени чије промене могу довести до повећаног ризика за развој карцинома дојке у нашој популацији (Krivokuca et al, 2014).

С обзиром на сложеност малигних болести, може се рећи да је њихово лечење све успешније, са знатно већим бројем нових циљаних лекова, од којих је један део доступан и у нашој земљи. У основи такозване персонализоване терапије је потрага за „најбољим“ леком за сваког појединачног пацијента, односно леком на који ће пацијент најефикасније одговорити, уз што мање нежељених ефеката, што уједно снижава цену и доступност терапије. У модерној онкологији је данас познато да не одговарају све особе исто на циљане лекове често због разлика на нивоу гена, па је неопходно обавити генетичка испитивања пре њихове примене. Већина ових тестирања у Србији се централизовано обавља на Институту за онкологију и радиологију Србије. На примерима циљаних терапија у карциному плућа и колоректума може се видети успех и значај генетичких тестирања у предвиђању одговора на терапију.

## КАРЦИНОМ ПЛУЋА

Карцином плућа је међу најчешћим узроцима оболевања и умирања од карцинома широм света у последњих неколико деценија. Епидемиолошка ситуација у Србији се уклапа у светске оквире, па је тако процењено да годишње од карцинома бронхија и плућа оболи око 5200 а умре 4600 особа (Министарство здравља

Републике Србије, 2012). Карцином плућа се врло често дијагностикује у старијој животној доби и нажалост у већ узнапредовалом стадијуму (преко 50% оболелих), када особа први пут примети неке физичке симптоме. Пушење је узрок карцинома плућа код око 90% мушкараца и око 80% жена, а пушачи имају 20 пута већу вероватноћу да оболе од карцинома плућа у односу на непушаче (Министарство здравља Републике Србије, 2012). Поред пушења, на развој карцинома плућа утичу и други средински и генетички фактори, од којих су неки анализирани и у нашој земљи (Savic et al, 2014). Када се упореде инциденције оболевања од карцинома плућа по полу, у централној Србији код мушкараца она износи 121 оболелих на 100 000 становника, а у Пиротском округу 114 на 100 000, док је код жена у централној Србији инциденција 35 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 26 на 100 000 (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут, 2012). Анализом инциденција морталитета од карцинома плућа по полу, види се да у централној Србији код мушкараца она износи 100 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 84 на 100 000, док је код жена у централној Србији инциденција 35 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 22 на 100 000 (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут, 2012). Према овим подацима, онколошка слика када је карцином плућа у питању у Пиротском округу се не разликује значајно од ситуације у централној Србији.

Неситноћелијски карцином плућа чини око 80-85% свих карцинома плућа. Експресија тирозин киназног рецептора за епидермални фактор раста (ЕГФР од енгл. *Epidermal Growth Factor Receptor*) често је повишена у неситноћелијском карциному плућа, што је искоришћено за развој нових лекова. Молекуларно циљани лекови су нашли изузетно велику примену у одмаклом карциному плућа, где су за мање од 10 година клиничких испитивања две класе лекова постигле значајне резултате: мали молекуларни инхибитори ЕГФР (Kim et al, 2008) и моноклонска антитела против ЕГФР (Sandler et al, 2006). Тирозин киназни инхибитори значајно продужавају време без прогресије болести када се примене као иницијални третман узнапредовалог неситноћелијског карцинома плућа и имају знатно мању токсичност у односу на стандардну хемотерапију (Rocha-Lima & Raez, 2009). Пре примене инхибитора тирозин киназа неопходно је обавити анализу присуства мутација у гену за ЕГФР, јер само карциноми који имају мутирану форму овог рецептора имају добар одговор на овај третман (Raez et al, 2004). Анализа ЕГФР мутација се обавља из узорка тумора на Институту за онкологију и радиологију Србије од 2011. године када су инхибитори тирозин киназа одобрени за употребу у нашој земљи. Лабораторија за молекуларну генетику Института у којој се ова

анализа обавља сертифицирована је од стране Европске мреже за контролу квалитета у молекуларној генетици (енг. *European Molecular Genetics Quality Network*).

Од јула 2011. године до јануара 2015. године на Институту је успешно анализиран 1821 узорак карцинома плућа, од чега је мушкараца било 61%, а жена 39%, са укупном медијаном оболевања од 60 година (Cavic et al, 2015). Пронађена су 184 мутирана узорка (10,1%), што се уклапа у опсег литературно пријављених података за белу расу (10-15%) (Douillard et al, 2014). Од укупног броја мутираних, 124 су биле жене (67%), што је статистички значајно ( $p < 0.001$ ) и такође се уклапа у пријављене податке да су мутације ЕГФР чешће присутне код жена (Jankovic et al, 2015). Узорци пацијената са узнапредовалим карциномом плућа из Пиротског округа се на ЕГФР анализу шаљу из Клинике за плућне болести у Нишу. До сада је анализирано 138 узорака са ове клинике, од чега је мушкараца било 67%, а жена 33%, са укупном медијаном оболевања од 62 године. Пронађено је 11 мутираних узорака (8%), од чега је 55% било код жена, што указује на нешто нижу учесталост ЕГФР мутација у овом региону. Овај резултат се мора узети са резервом, јер се често проценат мутираних узорака мења и због разлике у одабиру пацијената који се шаљу на анализу.

## КАРЦИНОМ КОЛОРЕКТУМА

По званичним проценама, годишње у свету од карцинома колоректума оболи око 1,2 милиона људи (око 10 % свих оболелих од малигнух тумора), при чему мушкарци око 1,5 пута чешће оболевају од овог карцинома у односу на жене (Министарство здравља Републике Србије, 2013). Карцином колоректума је други водећи узрок оболевања код жена (иза рака дојке) и код мушкараца (иза рака плућа) у Србији, а уочава се и пораст броја оболелих код особа млађих од 40 година (Spasic, Nikolic & Radosavljevic, 2014). Када се упореде инциденције оболевања од карцинома колоректума по полу, у централној Србији код мушкараца она износи 67 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 140 на 100 000, док је код жена у централној Србији инциденција 51 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 122 на 100 000 (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут, 2012). Анализом инциденција морталитета од карцинома колоректума по полу, види се да у централној Србији код мушкараца она износи 44 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 45 на 100 000, док је код жена у централној Србији инциденција 27 на 100 000 становника, а у Пиротском округу 31 на 100 000 (Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут,

2012). Према овим подацима, становници Пиротског округа знатно чешће оболевају од карцинома колоректума у односу на централну Србију, али се повећана инциденција оболевања не преноси у значајној мери на инциденцију морталитета. Процењује се да је карцином колоректума у око 20% случајева наследан, а да су за остатак одговорни фактори ризика као што су тип исхране, гојазност, дијабетес, физичка неактивност, пушење и алкохол, па се ту може тражити узрок разлика учесталости оболевања од карцинома колоректума између централне Србије и Пиротског округа (Министарство здравља Републике Србије, 2013).

Упркос значајном напретку хирургије и хемотерапије, пацијенти за узрапредовалим, метастатским карциномом колоректума немају добру прогнозу. С обзиром на то да је ЕГФР и у карциному колоректума прекомерно експримиран, циљана блокада његове сигнализације моноклонским антителом цетуксимаб (Cetuximab, Erbitux; Merck KGaA) донела је значајан клинички допринос и продужено преживљавање ових пацијената (Ciardiello & Tortora, 2008). Истраживања су показала да уколико у узорку тумора постоје мутације у нисходном сигналном молекулу КРАС, блокада ЕГФР не утиче на смањење пролиферације канцерских ћелија, па ова терапија није ефикасна (Amado et al, 2008). Пре примене цетуксимаба је неопходно урадити анализу присуства КРАС мутација у узорку тумора, јер код пацијената код којих се оне детектују, ова терапија не само да не доноси корист, већ преживљавање може бити и краће у односу на стандардну хемотерапију (Vokemeuer et al, 2012). Анализа КРАС мутација се обавља на Институту за онкологију и радиологију Србије од 2008. године када је цетуксимаб одобрен за употребу у нашој земљи (Jakovljevic et al, 2012; Brotto, Malisic, Cavic, Krivokuca & Jankovic, 2013). Лабораторија за молекуларну генетику је сертификована и за ову анализу. Од 2008. до јануара 2015. године на Институту је успешно анализирано 1789 узорака карцинома колоректума, од чега је мушкараца било 64%, а жена 36%, са укупном медијаном оболевања од 63 године. Пронађена су 743 мутирана узорка (41,5%), што се уклапа у опсег литературно пријављених података за белу расу (30-45%) (Lievre et al, 2006). Од укупног броја мутираних, 62% су били мушкарци, што се такође уклапа у литературне податке. Узорци пацијената са узрапредовалим карциномом колоректума из Пиротског округа се на КРАС анализу шаљу из Клинике за онкологију Клиничког центра у Нишу. До сада је анализирано 100 узорака са ове клинике, од чега је мушкараца било 65%, а жена 35%, са укупном медијаном оболевања од 62 године. Пронађена су 43 мутирана узорка (43%), од чега је 51% било код мушкараца, што указује на нешто нижу учесталост КРАС мутација код мушкараца у



овом региону. Овај резултат се мора узети са резервом, јер се често проценат мутираних узорака мења и због разлике у одабиру пацијената који се шаљу на анализу.

## ЗАКЉУЧАК

Персонализована терапија малигнух обољења је веома активна садашњост и још узбудљивија будућност. Донела је многе предности у лечењу онколошких пацијената, како у свету тако и у Србији. Очекује се да се у наредним годинама одобри још молекуларно циљаних лекова у нашој земљи који су револуционарно изменили преживљавање пацијената и побољшали њихов квалитет живота. Научна и здравствена јавност у Србији улаже огромне напоре како би се развој и тестирање ових лекова правилно одвијали и лекови стигли до правилно одабраних пацијената у правом тренутку.

## ЛИТЕРАТУРА

- Amado, R.G., Wolf, M., Peeters, M., Van Cutsem, E., Siena, S., Freeman, D.J., Juan, T., Sikorski, R., Suggs, S., Radinsky, R., Patterson, S.D., Chang, D.D. (2008). Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 26, 1626–1634. doi:10.1200/JCO.2007.14.7116
- Bokemeyer, C., Van Cutsem, E., Rougier, P., Ciardiello, F., Heeger, S., Schlichting, M., Celik, I., Köhne, C.H. (2012). Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer*, 48 (10), 1466-1175. doi:10.1016/j.ejca.2012.02.057
- Brotto, K., Malisic, E., Cavic, M., Krivokuca, A., Jankovic, R. (2013). The usability of allele-specific PCR and reverse-hybridization assays for KRAS genotyping in Serbian colorectal cancer patients. *Digest Dis Sci*, 58 (4), 998-1003. doi:10.1007/s10620-012-2469-9
- Cavic, M., Krivokuca, A., Spasic, J., Brotto, K., Malisic, E., Radosavljevic, D., Radulovic, S., Jankovic, R. (2014). The influence of methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthetase gene polymorphisms on lung adenocarcinoma occurrence. *J BUON*, 19 (4), 1024-1028.
- Cavic, M., Krivokuca, A., Brotto, K., Boljevic, I., Jovanovic, K., Tanic, M., Malisic, E., Radulovic, S., Jankovic, R. (2015). Centralized EGFR and KRAS mutation testing of lung and colorectal cancer patients - 7

years of experience and future trends in Serbia. *Workshop on circulating biomarkers in cancer. Abstract book* (p.17). Oslo, Norway, Oslo University Hospital.

Ciardiello, F., Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*, 358, 1160–1174. doi:10.1056/NEJMra0707704

den Hollander, P., Savage, M.I., Brown, P.H. (2013). Targeted therapy for breast cancer prevention. *Front Oncol*, 3, 1-15. doi:10.3389/fonc.2013.00250

Dobricic, J., Krivokuca, A., Brotto, K., Malisic, E., Radulovic, S., Brankovic-Magic, M. (2013). Serbian high-risk families: extensive results on BRCA mutation spectra and frequency. *J Human Genet*, 58, 501-507. doi:10.1038/jhg.2013.30.

Douillard, J.Y., Ostoros, G., Cobo, M., Ciuleanu, T., McCormack, R., Webster, A. Milenkova, T. (2014). First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer*, 110 (1), 55-62. doi:10.1038/bjc.2013.721

Институт за јавно здравље Др Милан Јовановић Батут. (2012). Инциденција и морталитет од рака у централној Србији, Регистар за рак у централној Србији, Извештај бр 14. Преузето 09.07.2015. <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2012IncidencijaIMortalitetOdRaka1.pdf>

Jakovljevic, K., Malisic, E., Cavic, M., Krivokuca, A., Dobricic, J., Jankovic, R. (2012). KRAS and BRAF mutations in Serbian patients with colorectal cancer. *J BUON*, 17 (3), 575-580.

Jankovic, R., Cavic, M., Spasic, Krivokuca, A., Brotto, K., Jovanovic, K., Boljevic, I., Tanic, M., Malisic, E., Zaric, B., Perin, B., Radosavljevic, D., Radulovic, S. (2015). EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer patients in Serbia: 3 year-experience of central testing and gefitinib therapy response. *Annual '15 Meeting of the American Society of Clinical Oncology* (p.5s). Alexandria, VA, American Society of Clinical Oncology.

Kim, E.C., Hirsh, V., Mok, T., Socinski, M.A., Gervais, R., Wu, Y.L., Li, L.Y., Watkins, C.L., Sellers, M.V., Lowe, E.S., Sun, Y., Liao, M.L., Osterlind, K., Reck, M., Armour, A.A., Shepherd, F.A., Lippman, S.M., Douillard, J.Y. (2008). Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet*, 372, 1809–1818. doi:10.1016/S0140-6736(08)61758-4

Krivokuca, A. Malisic, E., Dobricic, J., Brotto, K., Cavic, M., Jankovic, R., Tomasevic, Z., Brankovic-Magic, M. (2014). RAD51 135G>C and TP53 Arg72Pro polymorphisms and susceptibility to breast cancer in Serbian women. *Fam Cancer*, 13 (2), 173-80. doi:10.1007/s10689-013-9690-3

Lievre, A., Bachet, J.B., Le Corre, D., Boige, V., Landi, B., Emile, J.F., Côté, J.F., Tomasic, G., Penna, C., Ducreux, M., Rougier, P., Penault-

Llorca, F., Laurent-Puig, P. (2006). KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*, 66, 3992–3995.

Министарство здравља Републике Србије. (2012). Водич за дијагностиковање и лечење карцинома плућа. Преузето 09.07.2015. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20karcinoma%20pluca.pdf>.

Министарство здравља Републике Србије. (2013). Водич за дијагностиковање и лечење рака колона и ректума. Преузето 09.07.2015. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaDijagnostikovanjeiLecenjeRakaKolonaiRektuma.pdf>.

Paez, J., Jänne, P., Lee, J., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F.J., Lindeman, N., Boggon, T.J., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, M.J., Sellers, W.R., Johnson, B.E., Meyerson, M. (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304 (5676), 1497-1500.

Rocha-Lima, C., Raez, L. (2009). Erlotinib (tarceva) for treatment of non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer. *P T*, 34 (10), 554-564.

Sandler, A., Gray, R., Perry, M.C., Brahmer, J., Schiller, J., Dowlati, A., Lilenbaum, R., Johnson, D. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 355, 2542–2550. doi:10.1056/NEJMoa061884

Spasic, J., Nikolic, N., Radosavljevic, D. (2014). Colorectal Cancer in Patients Age 40 and Under: a Retrospective Analysis of Database from the Institute of Oncology and Radiology of Serbia. *ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer* (str.ii79). Oxford, UK, European Society for Medical Oncology.

Завод за јавно здравље Пирот. (2014). Преузето 09.07.2015. <http://www.zzjzpirot.org.rs/aktuelnosti/Dojka2014.pdf>.

Завод за јавно здравље Пирот. (2015a). Преузето 09.07.2015. <http://www.zzjzpirot.org.rs/aktuelnosti/Rak2015.pdf>

Завод за јавно здравље Пирот. (2015b). Инциденција и морталитет (оболевање и умирање) од малигнух обољења у Пиротском округу. Преузето 09.07.2015. <http://www.zzjzpirot.org.rs/organizacija/Incidenција%20i%20mortalitet%20od%20malignih%20oboljenja%20u%20pirotskom%20okrugu.pdf>

Примљено/ Received on 13.07.2015.  
Прихваћено/ Accepted on 12.08.2015.