

Master akademske studije

Menadžment u sistemu zdravstvene zaštite

**Zdravstveno-ekonomska analiza primene tečne
biopsije u cilju donošenja odluka o daljem toku
lečenja kod pacijenata obolelih od lokalno
uznapredovalog karcinoma rektuma u Srbiji**

Milena Čavić

Beograd, 2025.



UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE
FACULTY OF ORGANIZATIONAL SCIENCES

Master of Science academic studies
Management in the healthcare system

**Health economic evaluation of liquid biopsy
in treatment decision management of patients with
locally advanced rectal cancer in Serbia**

Milena Čavić

Belgrade, 2025.

Mentor:

Prof. Bosiljka Đikanović, redovni profesor

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za socijalnu medicinu, Škola javnog zdravlja

Komentor:

Prof. Miloš Milosavljević, vanredni profesor

Fakultet organizacionih nauka, Univerzitet u Beogradu

Katedra za finansijski menadžment i računovodstvo

Članovi komisije za ocenu i odbranu master teze:

1. Prof. Bojana Matejić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Institut za socijalnu medicinu, Škola javnog zdravlja; predsednik

2. Prof. Bosiljka Đikanović, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Institut za socijalnu medicinu, Škola javnog zdravlja; član

3. Prof. Miloš Milosavljević, vanredni profesor, Fakultet organizacionih nauka, Univerzitet u Beogradu, Katedra za finansijski menadžment i računovodstvo; član

Datum odbrane master teze: _____, Beograd

Zahvalnica

Ova master teza je urađena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) u Beogradu. Istraživanja su realizovana u okviru projekta Horizon Europe Twinning Project STEPUPIORS (Broj 101079217) i podržana su od strane Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (Broj 451-03-136/2025-03/200043), Srpskog društva istraživača raka i Udruženja medikalnih onkologa Srbije.

Tokom konceptualizacije studije, prikupljanja, analize i validacije podataka presudnu ulogu imali su klin.ass. dr sc.med. Mladen Marinković, Irena Ćosić, mast. biohem. Aleksandra Stanojević, dr sc. med. Ana Đurić, dr Radmila Janković, Prof. dr Suzana Stojanović-Rundić, Dr Remond Fijneman, doc dr. sc. Jerome Zoidakis, dr Sergi Castellvi-Bel, dr Jelena Spasić, dr Davorin Radosavljević, Prof. Bojana Matejić, Prof. Dr Miloš Milosavljević i Prof. Dr Bosiljka Đikanović Tetiković bez kojih ova teza ne bi imala težinu formalne analize na čemu sam veoma zahvalna.

Svim članovima Horizont Evropa projekta STEPUPIORS, velika zahvalnost na poverenju i trudu uloženom u to da projekat preraste u naučni pokret koji probija granice entuzijazmom. Stručne diskusije koje smo obavljali tokom trogodišnjeg perioda trajanja projekta bile su neprocenjiv izvor podataka, kao i nepresušna motivacija dublje analize svih aspekata važnih za pravilnu primenu tačne biopsije u onkološkoj kliničkoj praksi i naučnim istraživanjima u Srbiji. Bez toga, ova teza ne bi sadržala višestruke poglede na kompleksnu temu koja seže van klasičnog domena naučnih istraživanja u biomedicini.

Kolegama iz Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, herojima skrivenim iza pipeta, zahvalnost na nesebičnom ulaganju i trudu u molekularne analize i unapređenje protokola za molekularnu dijagnostiku na nacionalnom nivou.

Moja porodica, Danica, Bogdan i Darko, Jelena, mama i tata – izvor bezrezervne podrške za moje kontinuirano stremljenje ka globalnom boljem sutra. Ova teza, kao i svi moji poslovni uspesi su samo vaši, jer je svaki moj životni korak bio osnažen vašom ljubavlju.

Zdravstveno-ekonomska analiza primene tečne biopsije u cilju donošenja odluka o daljem toku lečenja kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma u Srbiji

SAŽETAK

Standard lečenja lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma (LUKR) je neoadjuvantna hemioradioterapija (nCRT), praćena totalnom mezorektalnom ekscizijom (sa ili bez adjuvantne hemioterapije). Kako radikalna hirurgija nosi značajan rizik od smanjenja kvaliteta života i mortaliteta, nova istraživanja su usmerena ka primeni manje invazivnih hirurških pristupa kod pacijenata koji postignu povoljan odgovor na neoadjuvantno lečenje. Takođe je moguće i uvođenje u proces praćenja, bez hirurškog zahvata (eng. *watch and wait* pristup), na osnovu vrednosti prediktivnih kliničkih, radioloških i molekularnih biomarkera koji se dobijaju iz tkivne ili tečne biopsije. Tečna biopsija (krv, urin, pljuvačka, pleuralni izliv, cerebrospinalna tečnost, amnionska tečnost) se danas u kliničkoj praksi sporadično koristi kao alternativa standardnim tkivnim biopsijama tumora. Kao ograničenja šire primene tečne biopsije se ističu troškovi analize uzoraka, međutim poslednjih godina postoje literaturni podaci da benefit koji se postiže primenom tečne biopsije ne samo da izjednačava nego i smanjuje ukupne troškove lečenja [1, 2]. Trenutno se u svetu intenzivno radi na proceni zdravstveno-ekonomskog potencijala tečne biopsije kako bi se maksimizirali njeni klinički i ostali ishodi [3, 4], dok takve procene u našem zdravstvenom sistemu još nisu razmatrane. Hipoteza ovog rada bila je da bi primena tečne biopsije kao dodatka trenutnom standardu lečenja i praćenja odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma bila isplativa u Srbiji kada se uzme u obzir procena očekivanih zdravstvenih ishoda. Metod rada je bio retrospektivna analiza troškova dijagnostike i lečenja standardnim terapijskim režimom i uz dodatak analiza iz tečne biopsije, primenom model pacijenata obolelih od LUKR lečenih pomoću nCRT u periodu 2020-2022. godine, u cilju donošenja odluke o primeni adjuvantne terapije nakon hirurškog pristupa. Procenom tehničkih, kadrovskih i organizacionih kapaciteta za dostupnost analiza iz tečne biopsije, kao i prvih potreba u domenu lečenja ovog karcinoma, zaključeno da je u Srbiji je prisutna snažna mreža zainteresovanih strana sa zadovoljavajućim kapacitetima koja omogućava dostupnost primene tečne biopsije u domenu kolorektalnog karcinoma koja bi bila troškovno isplativa. Kompletna zdravstveno-ekonomska evaluacija primene analiza iz tečne biopsije za LUKR može da posluži kao osnova za modifikaciju nacionalnih vodiča za lečenje ovih pacijenata.

Ključne reči: cirkulišuća tumorska DNK; lokalno uznapredovali karcinom rektuma; neoadjuvantna hemioradioterapija; prediktivni biomarkeri; tečna biopsija; zdravstveno-ekonomska analiza.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Onkologija

Health-economic analysis of liquid biopsy in treatment decision making in patients with locally advanced rectal cancer in Serbia

ABSTRACT

The standard of care for locally advanced rectal cancer (LARC) is neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT), followed by total mesorectal excision (with or without adjuvant chemotherapy). As radical surgery carries a significant risk of mortality and reducing the quality of life, efforts are invested into the application of less invasive surgical approaches in patients who achieve a favorable response to treatment. The so called “watch and wait approach”, implementing a strict follow up based on the value of predictive clinical, radiological and molecular biomarkers obtained from tissue or liquid biopsy might also be recommended. Liquid biopsy (blood, urine, saliva, pleural effusion, cerebrospinal fluid, amniotic fluid) is now used in clinical practice as an alternative to standard tumor tissue biopsy. Although the costs of sample analysis are a limitation of its wider application, in recent years literature data points that the achieved benefit might even reduce the total cost of treatment [1, 2]. Currently, the health-economic potential of liquid biopsy is under intense evaluation in order to maximize its clinical application [3, 4], while such evaluations have not yet been considered in the Serbian healthcare system. The hypothesis of this work was that the application of liquid biopsy as an additional tool to the current standard of treatment and monitoring in patients with LARC might be cost-effective in Serbia, when expected health benefits are taken into account. This was a retrospective analysis of the costs of diagnosis and treatment using a standard therapeutic regimen and with the addition of analyzes from liquid biopsy, using a model of patients with LARC treated with nCRT in the period 2020-2022. in order to make a decision on the application of adjuvant therapy after a surgical approach. By assessing the technical, human and organizational capacities, as well as the first needs in the field of rectal cancer, it was concluded that in Serbia there is a strong network of interested parties with satisfactory capacities. The application of liquid biopsy in this setting might prove cost-effective after careful analysis. A complete health-economic evaluation of the application of ctDNA analysis for LARC can serve as a basis for updating national treatment guidelines for this cancer type.

Key words: circulating tumor DNA; health-economic analysis; liquid biopsy; locally advanced rectal cancer; neoadjuvant chemoradiotherapy; predictive biomarkers; rectal cancer.

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Oncology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	11
3. MATERIJAL I METODE	12
4. REZULTATI.....	16
5. DISKUSIJA	26
6. ZAKLJUČCI.....	31
7. LITERATURA.....	32
8. BIOGRAFIJA KANDIDATA.....	38
9. IZJAVA O AUTENTIČNOSTI RADA.....	39
10. PRILOG.....	40

1. UVOD

Karcinom kolorektuma (eng. *colorectal cancer*, CRC) predstavlja jedan od glavnih uzroka obolevanja i umiranja od malignih bolesti u svetu, sa 1,9 miliona novodijagnostikovanih slučajeva i preko 930 000 smrtnih slučajeva prema podacima objavljenim 2024. godine [5], što nameće i značajno finansijsko opterećenje po zdravstveni sistem [6]. Prema poslednjim javno dostupnim podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, karcinomi kolona i rektuma su u 2022. godini bili na drugom mestu po incidenciji obolevanja i umiranja od malignih bolesti kod oba pola, čineći 12.5% svih novodijagnostikovanih karcinoma i 12.5% svih smrtnih slučajeva od karcinoma [7]. Pored postojanja nacionalnog skrining programa¹, u poslednjih 10 godina posebno zabrinjava porast obolevanja u mlađoj životnoj dobi, do 50 godina [8]. Ovi podaci ukazuju na potrebu za boljom dijagnostikom, lečenjem i optimizacijom protokola praćenja recidiva bolesti u našoj zemlji.

Najčešća lokalizacija kolorektalnog karcinoma u mlađoj životnoj dobi je rektum i sigmoidni kolon, sa oko 54% od ukupnog broja obolelih osoba [9]. Srbija spada u grupu zemalja sa visokim rizikom od obolevanja i umiranja od karcinoma rektuma, pri čemu je pozitivna lična anamneza za kolorektalne polipe/karcinom faktor rizika, kao i dijabetes melitus, zapaljenske bolesti creva, ulcerozni kolitis, Kronova bolest, genetička predispozicija, ishrana bogata crvenim mesom, pušenje, alkohol i sedentaran način života. Lokalno uznapredovali karcinoma rektuma (LUKR) se definiše kao cT3-T4N0 ili bilo koji T, N pozitivan stadijum bolesti na osnovu pregleda male karlice magnetnom rezonancom. Precizno lokalno stadiranje karcinoma rektuma doprinosi dobroj odluci o izboru lečenja. Standard lečenja pacijenata sa LUKR je neoadjuvantna hemioradioterapija (nCRT), praćena totalnom mezorektalnom ekscizijom (sa ili bez adjuvantne hemioterapije). Kako radikalna hirurgija nosi značajan rizik od smanjenja kvaliteta života i mortaliteta, nova istraživanja su usmerena ka primeni manje invazivnih hirurških pristupa kod pacijenata koji postignu povoljan odgovor na neoadjuvantno lečenje. Moguće je i uvođenje u proces praćenja, bez hirurškog zahvata, na osnovu vrednosti prediktivnih kliničkih, radioloških i molekularnih biomarkera koji se dobijaju iz tkivne ili tečne biopsije.

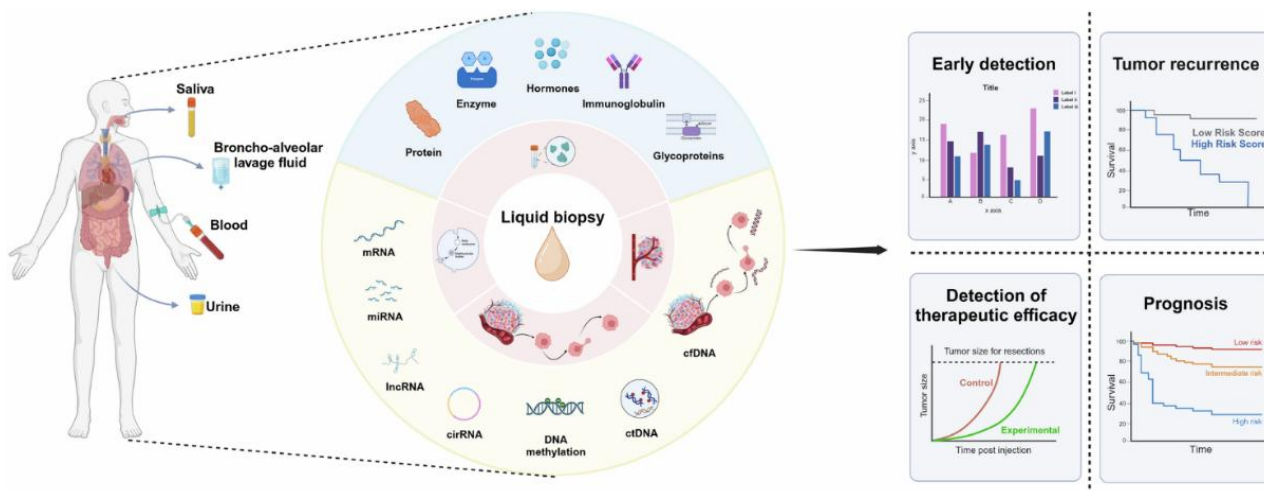
Tečna biopsija (krv, urin, pljuvačka, pleuralni izliv, cerebrospinalna tečnost, amnionska tečnost) se danas u kliničkoj praksi koristi kao alternativa standardnim tkivnim biopsijama. Kao ograničenja šire primene tečne biopsije se ističu troškovi analize uzoraka, međutim poslednjih godina postoje podaci da benefit koji se postiže primenom tečne biopsije ne samo da izjednačava nego i smanjuje ukupne troškove lečenja [1, 2]. Trenutno se intenzivno radi na proceni zdravstveno-

¹ <https://www.skriningsrbija.rs/sr/skrining-raka-debelog-creva/>

ekonomskog potencijala tečne biopsije kako bi se maksimizirali njeni klinički i ostali ishodi [3, 4], dok takve procene u našem zdravstvenom sistemu još uvek nisu razmatrane.

1.1. Tečna biopsija

Tečna biopsija (krv, urin, pljuvačka, pleuralni izliv, cerebrospinalna tečnost, amnionska tečnost) se danas u kliničkoj praksi sporadično koristi kao alternativa standardnim tkivnim biopsijama tumora. U odnosu na tkivnu biopsiju, tečna biopsija ima brojne prednosti od kojih su samo neke minimalna invazivnost, veći komfor za pacijente, laka dostupnost uzorka, brzina izvođenja analiza i mogućnost serijskog praćenja odgovora što olakšava kliničko odlučivanje u realnom vremenu [10]. Ovim se omogućava smanjenje stope neželjenih posledica uzorkovanja tkivnih biopsija, modifikacija tretmana u odnosu na procenu progresije bolesti na osnovu rezultata tečne biopsije, poboljšanje prognoze i bolja alokacija resursa. Takođe, dinamička heterogenost molekularnog profila tumora u vremenu usled brze evolucije tumorskih ćelija, kao i prostorna heterogenost tumora dovodi do toga da tkivna biopsija često ne može da odslika klinički relevantnu situaciju. Uzorkovanje tkivne biopsije može biti bolno za pacijenta uz određen rizik od komplikacija, a neki tumori nisu pristupačni za uzorkovanje. Stoga je uvođenje tečne biopsije u kliničku onkološku praksu usvojeno kao izraz tehnološkog napretka i prirodni korak napred u što preciznijoj dijagnostici, praćenju biologije malignih tumora, i odgovora na lečenje (Slika 1).



Slika 1. Shematski prikaz kliničke primene tečne biopsije u onkologiji i različitih vrsta biomarkera poreklom iz tečne biopsije [10].

Od najčešće analiziranih analita iz tečne biopsije, izdvajaju se cirkulišuća slobodna DNK (eng. *cell-free DNA*, cfDNA) i cirkulišuće tumorske ćelije (eng. *circulating tumor cells*, CTC). cftDNK je dužine 150 – 200 bp i definiše se kao deo ekstracelularne DNK koja se i po strukturi razlikuje od one koja se nalazi unutar ćelije. Poreklom je iz apoptotičnih i nektrotičnih ćelija, a

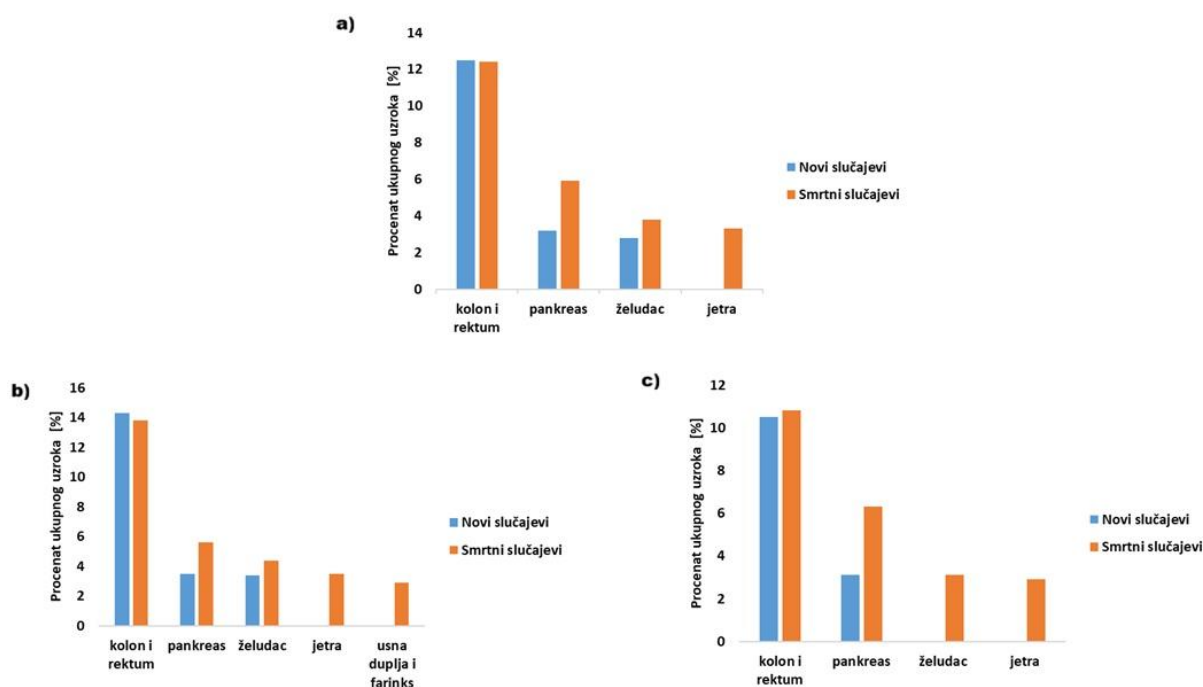
delom i iz zdravih. Prisutna je i kod zdravih osoba (~30 ng/mL), ali je u znatno višoj koncentraciji (do 100 ng/mL), prisutna u cirkulaciji osoba kod kojih je došlo do razvoja patoloških procesa, kao što su karcinomi [11].

Frakcija cfDNK koja je u cirkulaciju otpuštena iz tumorskih ćelija naziva se cirkulišuća tumorska DNK (eng. *circulating tumor DNA*, ctDNA). ctDNK je najčešći analit koji se koristi u kliničkoj praksi u onkologiji za određivanje dijagnostički, prognostičkih i prediktivnih biomarkera [12]. Različitim metodološkim pristupima moguća je analiza biomarkera iz ctDNK, od kojih su mnogi odobreni od strane relevantnih međunarodnih udruženja i nacionalnih regulatornih tela [13]. U Srbiji se trenutno tečna biopsija rutinski koristi samo u dijagnostici pacijenata obolelih od karcinoma pluća, u molekularnoj dijagnostici određivanja mutacija u genu *EGFR* u trenutku dijagnoze kada uzorak tkiva nije dostupan i u trenutku progresije nakon primene prve i druge generacije inhibitora tirozin kinaza. U domenu kolorektalnog karcinoma tečna biopsija se u Srbiji još uvek ne koristi u redovnoj molekularnoj dijagnostici, sem u okviru pilot i kliničkih studija. S obzirom na to da je kolorektalni karcinom progresivno oboljenje i da pravilna primena terapije povećava stopu preživljavanja i kvalitet života, očekuje se da bolja stratifikacija pacijenata primenom analiza iz tačne biopsije poveća njihov kvalitet života, a smanji mortalitet i cenu ukupnog tretmana.

U potencijalne nedostatke koji otežavaju upotrebu tačne biopsije u kliničkoj praksi ubrajaju se niska koncentracija odnosno broj ctDNA i CTC, česta fragmentacija segmenata ctDNA, kratak poluživot u cirkulaciji, potreba za dodatnom izolacijom/prečišćavanjem što zahteva vreme, osoblje, infrastrukturu i dodatna sredstva. Kao jedan od faktora koji se trenutno dosta razmatra je i problem standardizacije metoda i poređenje rezultata dobijenih različitim metodama, što otežava primenu u svakodnevnoj onkološkoj praksi, naročito u zemljama sa ograničenim finansijskim resursima. Dalji razvoj u ovoj oblasti treba da uključi standardizaciju kako preanalitičkih, tako i analitičkih metoda i protokola, kao i načine interpretacije rezultata kako bi se ovi rezultati što efikasnije integrisali u dijagnostičke tokove [14].

1.2. Epidemiologija karcinoma kolorektuma u Srbiji

Prema poslednjem zvaničnom izveštaju Registra za rak Republike Srbije Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, karcinomi sistema za varenje bili su među 10 najčešćih lokalizacija po incidenciji i mortalitetu u Srbiji u 2022. godini [7]. Vodeće lokalizacije karcinoma sistema za varenje u Srbiji po incidenciji i mortalitetu kod oba pola zajedno u 2022. godini bile su kolorektalni karcinom, karcinom pankreasa, želuca i jetre (Slika 2).



Slika 2. Broj novih slučajeva i smrtnih slučajeva (procenat ukupnog broja slučajeva raka) kod a) oba pola b) muškaraca i c) žena u 2022. godini. Podaci analizirani iz [7].

CRC je bio drugi najčešći karcinom kod muškaraca (14,1%) posle raka pluća i treći najčešći karcinom kod žena (10,5%), posle raka dojke i pluća. Broj novoobolelih slučajeva od raka kolona i rektuma u 2022. godini je bio 3146 kod muškaraca, a 2053 kod žena, sa standardizovanim stopama incidencije na populaciju Srbije od 97,3 kod muškaraca i 60,1 kod žena. Broj umrlih slučajeva od raka kolona i rektuma u 2022. godini je bio 1464 kod muškaraca, a 944 kod žena, sa standardizovanim stopama mortaliteta na populaciju Srbije od 45,3 kod muškaraca i 27,6 kod žena.

1.3. Klinička slika karcinoma rektuma i lečenje

Kolorektalni karcinom se dugo smatrao jednom bolešću, ali je sada priznato da su karcinom debelog creva i karcinom rektuma dva različita tipa onkoloških oboljenja kada se uzmu u obzir patološki, klinički i molekularni faktori. Nove analize ukazuju na to da su u pitanju različiti molekularni podtipovi. Karcinom rektuma predstavlja približno jednu trećinu ukupnih slučajeva kolorektalnog karcinoma, a prema Uniji za međunarodnu kontrolu raka (UICC ² lokalno uznapredovali karcinom rektuma je identifikovan kao najčešće dijagnostikovani stadijum karcinoma rektuma, okarakterisan kao stadijum II (T3/4N0M0) i III (T1-4 N+ M0). Ovaj tip karcinoma zahvata zid rektuma ili okolne limfne čvorove, ali se nije proširio na druge organe. Od 2004. godine, preoperativna (neoadjuvantna) hemoradioterapija je standard lečenja za LUKR i podrazumeva primenu hemoterapije zasnovane na 5-fluorouracilu i radioterapije od 50,4 Gy, nakon

² <https://www.uicc.org/>

čega sledi totalna mezorektalna ekscizija (TME), sa ili bez adjuvantne hemoterapije. Oko 10–20% pacijenata dostigne potpuni patološki odgovor (eng. *pathological complete response*, pCR) ali neki pacijenti imaju i nedostatak odgovora ili razviju progresiju tokom terapije. Postoji i procenat pacijenata koji nakon nCRT dostigne kompletan klinički odgovor (eng. *clinical complete response*, cCR), ali je podudarnost između cCR i pCR niska. Napori da se poboljšaju stope potpunog kliničkog odgovora uključuju produženje intervala između završetka nCRT i operacije, povećanje doze radioterapije i intenziviranje sistemskog lečenja primenom totalne neoadjuvantne terapije (TNT) i dodatak imunoterapije. U pokušaju očuvanja organa kod pacijenata koji pokazuju potpun klinički odgovor, pristup striktnog praćenja (eng. *watch and wait*) može da obezbedi onkološku bezbednost uz očuvanje kvaliteta života. Preciznija stratifikacija pacijenata je neophodna kako bi se optimizovali ishodi.

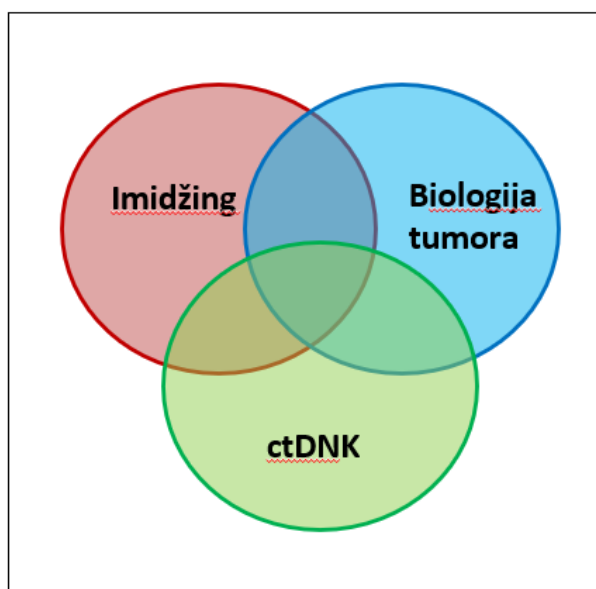
1.4. Personalizovani pristup u lečenju lokalno uznapredovalnog karcinoma rektuma

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) je ustanova tercijarne zdravstvene zaštite i nastavna baza Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U IORS-u se primenjuju svi modaliteti onkološkog lečenja pacijenata sa LUKR (hirurgija, radioterapija, hemioterapija, biološka terapija, imunoterapija), što je prepoznato u Republičkom fondu za zdravstveno osiguranje. U svrhu molekularnog profilisanja tumora najčešće se koristi uzorak tkivne biopsije. Od 2008. godine u IORS se rutinski ispituje prisustvo mutacija u RAS genima u metastatskom karcinomu debelog creva, ali ne i u lokalno uznapredovaloј bolesti. Kao i u svetu, ni kod nas za sada na molekularnom nivou još uvek ne postoje validirani prediktivni biomarkeri koji bi pomogli u optimizaciji lečenja, ali se intenzivno radi na njihovom otkrivanju. U okviru Horizont Evropa projekta STEPUP-IORS, multiomski pristup ovom problemu je doveo do otkrivanja novih proteomskih, radiomskih i transkriptomskih biomarkera [15–18] za koje je planirana prospektivna validacija kako iz uzoraka tkiva tako i tečne biopsije (Slika 3).



Slika 3. Shematski prikaz eksperimentalnog multiomskog pristupa u okviru Horizont Evropa projekta STEPUPIORS³.

Trenutni standard praćenja relapsa bolesti nakon operacije ili radioterapije oslanja se na kliničke i patološke faktore [19], ali ne postoji pouzdana metoda za detekciju minimalne rezidualne bolesti (MRD) u LUKR. Preporuka je da većina pacijenata prima neki vid adjuvantne terapije, ali od nje samo određen broj pacijenata ima benefit. Stratifikacija pacijenata sa većim i manjim rizikom od pojave relapsa omogućila bi da se daljem terapijskom tretmanu podvrgne samo jedan deo dobro klinički, radiografski i molekularno okarakterisanih pacijenata, dok bi ostali pacijenti bili pošteđeni nepotrebnog tretmana i bili adekvatno klinički praćeni na redovnim kontrolama (Slika 4).



Slika 4. Shematski prikaz idejnog pristupa u okviru Horizont Evropa projekta STEPUPIORS.

³ <https://www.stepupiors.eu/>

Podaci iz objavljenih studija u drugim zemljama ukazuju na to da je prisustvo ctDNA u krvnoj plazmi dobar rani pokazatelj kada kod pacijenata sa LUKR postoji korist od uključivanja adjuvante terapije, a pre pojave kliničkih simptoma i potvrde dobijene imidžing metodama medicinske dijagnostike [20, 21], ali još uvek ne postoji standardizovan dijagnostički protokol. U mnogim zemljama ulažu se naponi da analize iz tačne biopsije donesu prevagu u kombinaciji sa kliničkim procenama kako došlo do proširenja primene ovih analiza u ovom kliničkom entitetu [22, 23]. U Srbiji za sada nema objavljenih studija iz ove oblasti. Pored validacije samog eksperimentalnog i kliničkog pristupa, neophodno je da se proceni i zdravstveno-ekonomska isplativost unutar klinički definisanih podgrupa LUKR pacijenata u kojima bi se postigao najbolji odnos preživljavanja ili kvaliteta života u odnosu na uložena sredstva, što je od naročitog značaja za zemlje sa ograničenim sredstvima za zdravstvenu zaštitu kao što je Srbija.

1.5. Zdravstveno-ekonomske analize sa osvrtom na primenu tačne biopsije

Iako postoji potencijal primene dijagnostičkih testova iz tačne biopsije, proces uključivanja bilo koje nove zdravstvene tehnologije u svakodnevnu kliničku praksu je dug i komplikovan. Prema članu 2 Pravilnika o bližim uslovima i načinu vršenja procene zdravstvenih tehnologija Republike Srbije⁴ (Sl. glasnik RS br. 97/20) (u daljem tekstu Pravilnik):

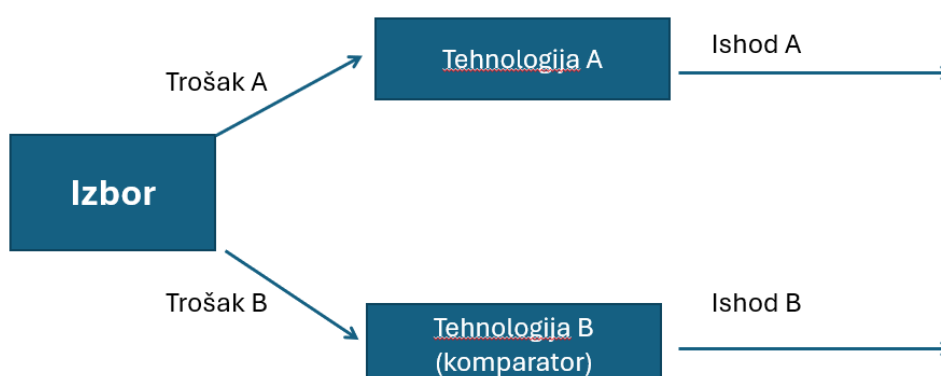
„(1) Pod zdravstvenim tehnologijama, u skladu sa zakonom, podrazumevaju se sve zdravstvene metode i postupci koji se mogu koristiti u cilju unapređivanja zdravlja ljudi u prevenciji, dijagnostici, lečenju, zdravstvenoj nezi i rehabilitaciji obolelih i povređenih, koji obuhvataju bezbedne, kvalitetne i efikasne lekove i medicinska sredstva, medicinski softver, medicinske procedure, kao i uslove za njihovu primenu.

(2) Pod novom zdravstvenom tehnologijom, podrazumeva se zdravstvena tehnologija koja se po prvi put uvodi za korišćenje u Republici Srbiji, odnosno na određenom nivou zdravstvene zaštite, u skladu sa zakonom.“

Ekonomske i finansijske aspekte koji omogućavaju opravdano uvođenje novih tehnologija u praksu moraju se uzeti u obzir pri proceni dugotrajne održivosti zbog ograničenosti ukupnih sredstava za finansiranje inovativnih tehnologija ili terapija u zdravstvenom sistemu. Metode pomoću kojih se izvođa kliničke efikasnosti i isplativosti novih tehnologija u cilju odabira one koja će na kraju biti finansirana su raznolike, a pre toga je potrebno prikupiti informacije iz adekvatno dizajniranih i sprovedenih studija koji su u vezi sa tim tehnologijama. Nakon toga, adekvatna analiza prikupljenih informacija (eng. *Health Technology Assessment*, HTA) i stavljanje rezultata u nacionalni kontekst mora biti izvedeno kako bi se dobile što realnije, tačnije i transparentnije

⁴ <https://www.zdravlje.gov.rs/tekst/350554/pravilnik-o-blizim-uslovima-i-nacinu-vrsenja-procene-zdravstvenih-tehnologija.php>

procene primenljivosti. Stručnjaci iz oblasti zdravstveno-ekonomske evaluacije na taj način savetuju donosiocima odluka da se nove tehnologije učine dostupnim što većem broju pacijenata, uz najmanju štetu po druge procese i nacionalne potrebe u zdravstvenom sistemu. Postavljaju se pitanja da li je nova zdravstvena tehnologija vredna u odnosu na druge za koju bi se trebalo uložiti ista količina sredstava, kao i da li se ta sredstva mogu nameniti nekom drugom sektoru sa većim očekivanim ishodom. Da bi se došlo do odgovora, tokom procesa ekonomske evaluacije moraju da se identifikuju, izmere, vrednuju i uporede troškovi i ishodi dva alternativna pristupa koji se razmatraju [24] (Slika 5).



Slika 5. Shematski prikaz procesa ekonomske evaluacije nove zdravstvene tehnologije.

Države kao što je Srbija u kojima je obavezno zdravstveno osiguranje finansirano iz državnog budžeta na osnovu poreza (Beveridžov model), ove tehnologije moraju biti dostupne celom stanovništvu koje za njih ima potrebu. Državni organi unutar zdravstvenog sistema koji obavljaju ove zdravstveno-ekonomske analize daju preporuku o tome koje nove tehnologije mogu da budu usvojene u narednom periodu u odnosu na raspoloživa sredstva i druge potrebe. U Srbiji, za uvođenje nove zdravstvene tehnologije, prema članu 4 Pravilnika, zdravstvena ustanova ili proizvođač/ovlašćeni predstavnik upućuju zahtev uz koji se prilaže dokumentacija, administrativna i zdravstveno-ekonomska, koju između ostalog čine gorepomenuti podaci o delotvornosti iz kliničkih studija i ekonomska analiza primene nove tehnologije. Nakon pregleda dokumentacije i na osnovu predloga Zavoda za javno zdravlje, a Ministar zdravlja odlučuje da li će zahtev za uvođenje nove zdravstvene tehnologije biti prihvaćen ili odbijen.

Zdravstveno ekonomska analiza je najkorisnija kada joj prethode drugi tipovi evaluacija koji daju odgovore na pitanja da li nova tehnologija čini više dobra nego štete ljudima koji se pridržavaju preporuka (efikasnost), da li nova tehnologija čini više dobra nego štete ljudima kojima je ponuđena (korisnost) i da li može dostupna svima kojima je potrebna odnosno koji od nje imaju koristi (dostupnost) [25]. U oblasti tečne biopsije, ovi tipovi analiza su već izvedeni sa pokazanom efikasnošću i koristi u kliničkim studijama [26, 27], dok se dostupnost procenjuje u svakoj zemlji i

zdravstvenom sistemu. Što je klinički entitet koji se ispituje bolje okarakterisan, odnosno grupa stanovništva koja bi od primene nove tehnologije imala najveću koristi što bolje definisana, veće su šanse da zdravstveno-ekonomska analiza da pozitivan ishod. Kao indikatori ishoda koji mere promene u zdravlju najčešće se koriste godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (eng. *Disability Adjusted Life Year*, DALY), ekvivalent zdravim godinama (eng. *Healthy Year Equivalents*, HYE) i godine života korigovane u odnosu na kvalitet (eng. *Quality-adjusted life years*, QALY) [24].

Pošto je uzorkovanje tečnih biopsija minimalno invazivno, smatra se da mogu biti jeftinija alternativa za serijske analize u praćenju odgovora na antikancersku terapiju [3]. Takođe se smatra da dodaju vrednost u poređenju sa rutinskom kliničkom procenom korišćenjem imidžing metoda. Pregledom primena tačne biopsije kao nove zdravstvene tehnologije koje se trenutno smatraju najrelevantnijim sa multidisciplinarne radionice o tačnoj biopsiji u Australiji [4] zaključeno je da su to skrining, rana detekcija, praćanje minimalne rezidualne bolesti, praćenje progresije i profilisanje tumora u zemljama sa ograničenim sredstvima za zdravstvenu zaštitu. Takođe je zaključeno da će za rutinsku primenu biti neophodno utvrditi kliničku korisnost, definisati minimalne standarde kvaliteta i performanse platformi za testiranje i osigurati da je njihova upotreba integrisana u trenutne kliničke tokove rada, uključujući i to kako dopunjuju tkivnu biopsiju i imidžing metode. Ukazano je i na značaj zdravstveno-ekonomskim modela koji mogu pomoći u identifikaciji održive primene tačnih biopsija.

Uprkos revolucionarnim otkrićima u istraživanju biomarkera, kako iz tkivne tako i iz tačne biopsije, njihova implementacija u kliničku praksu je takođe izazov, što ograničava domet koristi za onkološke pacijente. Holistički pristupi [28, 29] koje trenutno primenjuju Evropsko⁵ i Međunarodno⁶ društvo za tačnu biopsiju uključuju zainteresovane strane iz akademske zajednice, klinike, industrije i državnih organa. Identifikovani ključni faktori za implementaciju unutar Evropskog društva za tačnu biopsiju su edukacija, razvoj tehnologije, povezivanje zainteresovanih strana, prospektivne kliničke studije i regulatorni aspekti. Ove faktore trenutno zajedno razmatra 93 člana (55 iz akademskog i 38 iz poslovnog sektora) iz 21 zemlje širom sveta, unutar 6 radnih grupa (za diseminaciju/obrazovanje, kliničku primenu, tehnologiju, regulatorna pitanja, biomedicinske podatke i zastupnici pacijenata). Od 2024. godine, posredstvom projekta STEPUPRIORS Institut za onkologiju i radiologiju Srbije je postao punopravni član Evropskog društva za tačnu biopsiju, sa mogućnošću doprinosa podacima i iskustvima iz evropske zemlje koja nije članica Evropske unije.

⁵ <https://www.uk-e.de/english/departments-institutes/institutes/tumor-biology/european-liquid-biopsy-society-elbs/index.html>

⁶ <https://islb.info/>

Hipoteza postavljena u okviru evropskog projekta STEPUPIORS bila je da bi primena tečne biopsije u praćenju odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju u cilju primene adjuvantne terapije nakon operativnog pristupa kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma bila dostupna i isplativa u Srbiji kada se uzmu u obzir očekivani zdravstveni ishodi. U okviru ove master teze, kao početak rada na ovoj temi cilj je bio da se izvede parcijalna ekonomska evaluacija opisom očekivanih troškova i ishoda.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Da se izvrši procena trenutnih tehničkih, kadrovskih i organizacionih kapaciteta za dostupnost analiza iz tečne biopsije u Srbiji, kao i prve potrebe u domenu lečenja karcinoma kolorektuma
2. Da se uradi troškovna analiza za primenu tečne biopsije u našoj zemlji kao dodatne podrške u donošenju odluka u vezi sa daljim tokom lečenja/praćenja odgovora na terapiju kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma
3. Da se prikažu zdravstveni ishodi kod ovih pacijenata u odnosu na pristup lečenju, na osnovu dostupne literature

3. MATERIJAL I METODE

Za istraživanja u okviru evropskog projekta STEPUPIORS iz kog je proistekla ova master teze dobijeno je odobrenje Etičkog odbora Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (Prilog 1. Odluka br. 3866-01 od 23.12.2021.). Svi pacijenti su potpisali informisani pristanak.

3.1. Izvori podataka za analizu tehničkih, kadrovskih i organizacionih kapaciteta za primenu tečne biopsije u Srbiji

Kao izvor podataka za analizu tehničkih, kadrovskih i organizacionih kapaciteta za primenu tečne biopsije u Srbiji koristio se pregled nacionalne literature - naučnih radova publikovanih u časopisima sa recenzijom, preglednih dokumenata regulatornog tipa, vodiča, izveštaja, strategija, publikacija “Genomski ekosistem Srbije” (Dostupno na: <http://c4ir.rs/wp-content/uploads/2024/02/Genomski-ekosistem-SRB-CIR-1.pdf>, pristupljeno 3.6.2025.) nastala kao rezultat saradnje Centra za četvrtu industrijsku revoluciju sa Ministarstvom zdravlja i Ministarstvom nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Vlade Republike Srbije. Takođe je korišćen i zapisnik, zaključci i razgovori sa zainteresovanim stranama prvog zajedničkog sastanka Udruženja medikalnih onkologa Srbije (UMOS) i Srpskog društva istraživača raka (SDIR) „Tečna biopsija u onkologiji danas“ koji je održan 26. februara 2025. godine^{7,8}. Mapiranje trenutnog stanja i budućih planova tokom ovog sastanka izvedeno je kako bi se sagledali svi bitni aspekti vezani za metodološke pristupe, obradu i deljenje podataka, regionalne specifičnosti kao i mogućnost strateškog razvoja ova oblasti u skladu sa nacionalnim smernicama i vodičima. Zvanični zaključci skupa pripremljeni su u saradnji Udruženja medikalnih onkologa Srbije i Srpskog društva istraživača raka (Dostupno na: https://www.sdir.ac.rs/pdf/UMOS-SDIR_Kolokvijum_Izvestaj_i_Zakljucak.pdf, pristupljeno 3.6.2025.) i korišćeni u ovom radu kao izvor podataka o prvim potrebama za uvođenje tečne biopsije u svakodnevnu kliničku praksu u Srbiji u domenu lečenja karcinoma kolorektuma.

3.2. Pacijenti i metode

U ovom istraživanju, korišćeni su podaci grupe od 75 pacijenata sa LUKR koji su lečeni na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od juna 2020. do januara 2022. godine, a čije je kliničko praćenje izvedeno u okviru projekta STEPUPIORS i doktorske disertacije člana projekta

⁷ <https://www.sdir.ac.rs/kolokvijum-tecna-biopsija-u-onkologiji-danas/>

⁸ <https://umos.org.rs/aktuelnosti-2/umos-sdir-kolokvijum-tecna-biopsija-u-onkologiji-danas/>

Dr Mladena Marinkovića⁹. Prosečna starost pacijenata je bila 60,8 godina, pri čemu je većina bila muškog pola (66,7%), što se poklapa s tipičnim starosnim rasponom i polnom distribucijom koji se navode u postojećim literaturnim podacima pacijenata sa LUKR. Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz ovog istraživanja bili su prisustvo druge maligne bolesti u prethodnih 5 godina, prethodno lečenje karcinoma rektuma, prethodna zračna terapija karlice, alergija na fluoropirimidine, aktivna inflamatorna bolest creva, nekontrolisana hipertenzija i trudnoća/laktacija. Pacijenti su lečeni pomoću nCRT, primenom volumetrijski modulirane lučne tehnike uz simultani integrisani *boost* (engl. *Volumetric Modulated Arc Therapy with Simultaneous Integrated Boost - VMAT-SIB*), do ukupne doze od 54 Gy u 25 frakcija (2,16 Gy/frakciji), uz konkomitantnu primenu 5-Fluorouracila i Leukovorina. Odgovor na lečenje je određivan osam nedelja posle nCRT pomoću magnetne rezonancije (MR) male karlice i kontrolne rektoskopije. Pacijenti koji su imali kompletan klinički odgovor (cCR, odsustvo znakova bolesti na kontrolnom MR pregledu male karlice, uz uredan digitorektalni i endoskopski nalaz) kod kojih zbog distalne lokalizacije bolesti nije bilo moguće sprovesti sfinkter-poštednu hirurgiju, predloženo je praćenje, odnosno neoperativni pristup lečenja (eng. “*watch and wait*“) i oni su isključeni iz dalje analize u ovoj master tezi (n=12).

Kod pacijenata koji su operativno lečeni, patohistološka procena odgovora je izvedena određivanjem tumorskog regresionog gradusa (eng. *Tumor Regression Grade – TRG*) po Mandard-u [19] (Tabela 1).

Tabela 1. Patohistološka procena tumorske regresije po Mandard-u.

Kategorija	Opis kategorije	Dodatni opis
TRG1	Patohistološka kompletna regresija (pCR)	Bez rezidualnih vijabilnih tumorskih ćelija.
TRG2	Skoro kompletna regresija	Retke pojedinačne rezidualne tumorske ćelije.
TRG3	Umeren odgovor	Više rezidualnih tumorskih ćelija ali fibroza predominira.
TRG4	Slab odgovor	Rezidualno tumorsko tkivo preovladava nad fibroznim promenama.
TRG5	Bez odgovora	Odsustvo regresionih promena.

⁹ <https://uvidok.rcub.bg.ac.rs/handle/123456789/5726>

Da bi se razmotrilo da li se analize iz tečne biopsije mogle koristiti tokom donošenja odluka o tome kod kojih pacijenata bi bilo od koristi uključiti neki vid adjuvantne terapije, treba analizirati očekivane troškove i ishode u odnosu na trenutni standard lečenja. Za sve vrste intervencija i tretmana koristili su se ukupni troškovi hospitalizacije na osnovu medicinske dokumentacije, kao i procenjene vrednosti utroška za usluge sprovedene van IORS u slučajevima gde je bilo primenjivo.

3.3. Izvori podataka za direktne troškove analiza iz tečne biopsije

Za obezbeđivanje detaljnog uvida u različite kategorije troškova koristio se zvanični cenovnik Fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije (RFZO) izrađen na osnovu Pravilnika o cenama zdravstvenih usluga koje se pružaju na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite ("Sl. glasnik RS", br. 88/2021, 97/2021, 109/2021, 132/2021, 47/2022, 82/2022, 123/2022, 128/2022, 1/2023, 59/2023, 96/2023, 15/2024 i 13/2025)¹⁰, koji je elektronski dostupan u okviru zdravstvenog informacionog sistema koji se koristi u IORS-u. Za cenu koštanja dodavanja analiza iz tečne biopsije koristile su se zvanične cene reagenasa u Srbiji. Podacima je pristupila analitičar podataka IORS putem Heliant Health zdravstvenog informacionog sistema¹¹ koji omogućava automatizaciju medicinskih i administrativnih procedura čime se povećava efikasnost rada zaposlenih u zdravstvenom sistemu Srbije. Sistem je povezan sa servisima RFZO, Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanovic Batut" i Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Kroz ovaj sistem bio je omogućen uvid u specijalističko-ambulantne preglede, naplatu usluga, stacionarno lečenje (prijem pacijenata, režimi nege, pružanje terapije, konsultacije, anesteziologija, operaciona sala, dokumentacija o epizodi nege), elektronske fakture (cenovnici, pregled fakture po stavkama).

3.4. Izvori podataka o zdravstvenim ishodima

Kao izvor podataka o zdravstvenim ishodima pacijenata u odnosu na opredeljeni pristup lečenju, koristio se pregled nacionalne i međunarodne literature - naučnih radova publikovanih u časopisima sa recenzijom, preglednih dokumenata regulatornog tipa, vodiča, izveštaja, strategija, uz korišćenje ključnih reči (na srpskom i engleskom jeziku): karcinom rektuma, cena lečenja, zdravstveno-ekonomska analiza, zdravstveni ishod, tečna biopsija, kvalitet života.

¹⁰ <https://www.paragraf.rs/propisi/pravilnik-o-cenama-zdravstvenih-usluga-na-sekundarnom-i-tercijarnom-nivou-zdravstvene-zastite.html>

¹¹ <https://heliant.rs/resenja/heliant/>

3.5. Izvori podataka za analizu prednosti i ograničenja mogućnosti primene tečne biopsije kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma

Kao izvor podataka za analizu prednosti i ograničenja mogućnosti primene tečne biopsije kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma koristio se pregled nacionalne literature - naučnih radova publikovanih u časopisima sa recenzijom, preglednih dokumenata regulatornog tipa, vodiča, izveštaja, strategija, kao i zapisnik, zaključci i razgovori sa stručnjacima i zainteresovanim stranama prvog sastanka Udruženja medikalnih onkologa Srbije (UMOS) i Srpskog društva istraživača raka (SDIR) „Tečna biopsija u onkologiji danas“.

3.6. Statističke metode

Prilikom opisa parametara od značaja korišćene su mere deskriptivne statistike: srednja vrednost, standardna devijacija, medijana, opseg. Analize su izvedene u programu GraphPad Prism V9.0.0.

4. REZULTATI

4.1 Analiza tehničkih, kadrovskih i organizacionih kapaciteta za primenu tečne biopsije u Srbiji

U cilju procena trenutnih tehničkih, kadrovskih i organizacionih kapaciteta za dostupnost analiza iz tečne biopsije u Srbiji, kao i prvih potrebe u domenu lečenja karcinoma kolorektuma, urađen je pregled dostupne literature iz oblasti u kojoj su mapirane trenutne mogućnosti za izvođenje genetičkih analiza u Srbiji, uz analizu zaključaka prvog zajedničkog sastanka Udruženja medikalnih onkologa Srbije (UMOS) i Srpskog društva istraživača raka (SDIR) „Tečna biopsija u onkologiji danas“.

Tokom izrade publikacije “Genomski ekosistem Srbije” sproveden je niz anketa i intervjuja među akademskim i zdravstvenim radnicima i predstavnicima kompanija, a u istraživanju je učestvovalo 37 sagovornika iz 16 organizacija. Zaključeno je da do juna 2022. godine u Srbiji postoji 13 organizacija koje poseduju opremu i ljudske resurse za izvođenje genetičkih analiza. Tokom sastanka “Tečna biopsija u onkologiji danas“, izvedeni su razgovori sa 43 kolega iz 15 različitih institucija iz Beograda, Novog Sada, Kragujevca i Niša, koje se bave primenom tečne biopsije u Srbiji ili razmatraju njeno uvođenje u svakodnevnu praksu, od čega je 84% činio akademski sektor. Kao ishod sastanka, utvrđeni su pravci budućih zajedničkih aktivnosti, kako bi se došlo do formulisanje jasne nacionalne strategije za kliničku primenu tečne biopsije u onkologiji. Utvrđeno je da se testiranje iz tečne biopsije u svakodnevnoj kliničkoj onkološkoj praksi u kolorektalnom karcinomu još uvek ne izvodi.

Tokom diskusije na sastanku, zaključeno je da je upotreba ctDNA kod kolorektalnog karcinoma našla svoje mesto u nekoliko indikacija - molekularno profilisanje tumora (određivanje mutacija u genima *RAS*, *BRAF*, *NTRK* fuzija, određivanje MSI), inicijalno profilisanje, kao i već pomenuti monitoring u cilju odluke o retretmanu kod *RAS* nemutiranih tumora. Ova vrsta pristupa je priznata od strane velikih onkoloških organizacija (ESMO, ASCO), pa bi proširenje nacionalnih indikacija bi prvo trebalo izvesti u ovoj indikaciji. Nedavno je u IORS započeta samo pilot studija testiranja *RAS* mutacija iz tečne biopsije (krvna plazma) prilikom donošenja odluke o ponovnom tretmanu (eng. *rechallenge*) anti-EGFR terapijom, ali pre toga nije izvedena zvanična zdravstveno-ekonomska evaluacija. Od sledećih koraka, utvrđeno je da bi sledeća primena trebalo da bude određivanje i longitudinalno praćenje nivoa ctDNA pre i nakon hirurškog lečenja u lokalnom i lokalno odmaklom stadijumu, u cilju praćenja minimalne rezidualne bolesti, u cilju procene potrebe za postoperativnom/adjuvantnom terapijom, što čini predmet ove master teze.

Na sastanku je utvrđeno da u Srbiji postoji dovoljan broj zdravstvenih ustanova koje imaju uslove i interesovanje za izvođenja analiza iz tečne biopsije u kolorektalnom karcinomu, za početak korišćenjem metode real-time qPCR. Od 13 organizacija koje poseduju opremu i ljudske resurse za izvođenje genetičkih analiza identifikovanih tokom mapiranja genomske ekosisteme u 2022. godini, u ovom trenutku bi za analize iz tečne biopsije u oblasti kolorektalnog karcinoma bilo zainteresovano 6 ustanova iz 4 grada u Srbiji (Tabela 2.).

Tabela 2. Ustanove u Srbiji koje imaju uslove i interesovanje za izvođenja analiza iz tečne biopsije u kolorektalnom karcinomu.

Grad	Ustanova
Beograd	Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
	Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
	Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Novi Sad/Sremska Kamenica	Institut za onkologiju Vojvodine
Niš	Klinika za onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Niš
Kragujevac	Univerzitetski Klinički centar Kragujevac

Nakon završne diskusije, predloženo je da se u okviru UMOS i SDIR organizuje interdruštvena radna grupa posvećena tačnoj biopsiji, kao i redovni sastanci u cilju efikasnije koordinacije istraživanja na uzorcima iz više onkoloških centara u Srbiji. Cilj je da se u radnu grupu uključe i kolege koje se bave zdravstveno-ekonomskim evaluacijama proširenjem poziva za saradnju van naučnih društava UMOS i SDIR.

4.2 Analiza troškova za primenu tačne biopsije u našoj zemlji

Kod 63 bolesnika iz analizirane grupe sa parcijalnim kliničkim odgovorom, radikalno hirurško lečenje je sprovedeno u proseku 14 nedelja nakon završetka nCRT (Tabela 3).

Tabela 3. Pregled primenjenog operativnog lečenja.

Karakteristike	N = 75 (100%)
Operativno lečenje	
Ne	12 (16,0%)
Da	63 (84,0%)
Vreme operacije nakon završenog neoadjuvantnog lečenja (nedelje)	
Srednja vrednost (SD)	14,1 (4,5)
Medijana (Opseg)	13 (9-35)

Definisanjem kategorija odgovora na sprovedeno lečenje, došlo se do zaključka da je 35 bolesnika dobro odreagovalo na nCRT (eng. *Responders*, R), a da je slabiji odgovor zabeležen kod 53,3% bolesnika (eng. *Non-Responders*, NR) (Tabela 4.).

Tabela 4. Klasifikovanje odgovora na nCRT

Odgovor na sprovedenu neoadjuvantnu terapiju	N = 75 (100%)
R (cCR+TRG1+TRG2)	35 (46,7%)
NR (TRG3+TRG4)	40 (53,3%)

Iz ove grupe, u saradnji sa kliničarima iz IORS, opisano je 8 klinički različitih scenarija odgovora na lečenja/praćenja (Tabela 5).

Tabela 5. Prikaz odabranih modela pacijenata sa kliničkim scenarijima lečenja.

Model pacijenta	Klinički scenario
Pacijent 1	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija u stacionarnim uslovima • Hirurški zahvat: operacija (prednje-niska resekcija) nakon neoadjuvantne terapije • Patohistološki nalaz: pCR • Adjuvantna terapija: nije sprovedena • Dalji tok: nakon 3,5 godine udaljeni relaps bolesti

Pacijent 2	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija preko dnevnih bolnica • Dalji tok: aktivno praćenje → relaps → operacija (abdominoperinealna resekcija) • Adjuvantna terapija: sprovedena • Dalji tok: udaljena progresija bolesti (metastaze u plućima) nakon 6 meseci • Sistemska terapija: Capecitabin-Oksaliplatina (CAPOX) + bevacizumab
Pacijent 3	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija preko dnevnih bolnica • Dalji tok: operacija (prednje niska resekcija) • Patohistološki nalaz: nije zabeležen pCR • Adjuvantna terapija: sprovedena, ali posle 14 meseci progresija bolesti – metastaza u jetri (jedna lezija 85×53×80 mm) • Sistemaska terapija: VIII ciklusa Capecitabin-Oksaliplatina (CAPOX) + bevacizumab • Dalji tok: masivna progresija (kosti, jetra, pluća, retroperitonealni limfni čvorovi, peritonealna diseminacija bolesti)
Pacijent 4	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija preko dnevnih bolnica • Hirurški zahvat: operacija (prednje-niska resekcija) nakon neoadjuvantne terapije • Patohistološki nalaz: pCR • Adjuvantna terapija: nije sprovedena • Dalji tok: redovne kontrole, bez relapsa bolesti
Pacijent 5	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija u stacionarnim uslovima • Hirurški zahvat: operacija (abdominoperinealna resekcija) • Patohistološki nalaz: nije zabeležena pCR • Adjuvantna terapija: sprovedena • Dalji tok: bez relapsa bolesti

Pacijent 6	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija preko dnevnih bolnica • Hirurški zahvat: operacija (abdominoperinealna resekcija) • Patohistološki nalaz: pCR • Adjuvantna terapija: nije sprovedena • Dalji tok: praćenje, bez relapsa bolesti
Pacijent 7	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija preko dnevnih bolnica • Hirurški zahvat: operacija (prednje-niska resekcija) • Patohistološki nalaz: nije zabeležena pCR • Adjuvantna terapija: nije sprovedena • Dalji tok: praćenje, bez relapsa bolesti
Pacijent 8	• Inicijalni tretman: neoadjuvantna radiohemioterapija preko dnevnih bolnica • Hirurški zahvat: operacija (prednje-niska resekcija) • Patohistološki nalaz: nije zabeležena pCR • Adjuvantna terapija: nije sprovedena • Dalji tok: posle 1 godine lokalni relaps → reoperacija (patohistološki potvrđen recidiv adenokarcinoma rektuma, pT1) • Nakon reoperacije: praćenje 1 godinu, bez znakova bolesti

Zatim je urađena procena troškova na godišnjem nivou shodno protokolu lečenja, za procenu mogućnosti primene adjuvante terapije sa i bez analiza iz tečne biopsije. Analiza različitih kategorija troškova za primenu tečne biopsije u našoj zemlji kao dodatne podrške u donošenju odluka u vezi sa daljim tokom lečenja/praćenja odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma izvedena je uvidom u troškovne kategorije korišćenjem cenovnika RFZO (Tabela 6).

Tabela 6. Pregled cena standardnih dijagnostičkih analiza i terapijskih pristupa u IORS.

Kategorija troška	Cena - opseg [RSD]
MR male karlice	3152.38
CT grudnog koša i abdomena	7766.56
Kolonoskopija sa biopsijom	23228.04
Krvna slika i laboratorijske analize	2485.78
Tumorski markeri (CEA, CA19-9)	1366.16
Konzilijarni pregled	2721.6
Priprema za RT	24964.7
Izvodjenje kolostome	115424.48
Neoadjuvantna RT-HT	155190.48 - 314298.54
Kontrolna krvna slika-laboratorijske analize i tumor markeri	3851.94
Kontrolni MR male karlice	3152.38
Kontrolna rektosigmoidnoskopija	5196.72 - 9264.22
Operacija	256246.58 - 387653.03
Zatvaranje protektivne stome	130978.66 - 184304.18
Adjuvantna HT	81345.4 - 86978.97

Praćenje	50420.13 - 145923.57
Operacija relapsa	212777.8 - 421080.43
RAS analiza (tkivo ili tečna biopsija)	16614.48
HT sistemskog relapsa	1500639.8 - 1200511.84
Palijativna RT relapsa	28300.63

Ukupna cena dijagnostike, lečenja i praćenja pacijenata analiziranih u našoj kohorti u okviru ove master teze procenjena je na 1.358.056,00 – 2.155.762,16 RSD. Ukoliko bi se uvele dodatne analize iz tečne biopsije, sa modalitetom praćenja na svaka 3 meseca prve 3 godine, a nakon toga jednom u 6 meseci do pojave MRD, ukupna cena bi se maksimalno povećala za 16.622,18 – 216.088,34 RSD (Tabela 7), što čini oko 10% trenutne cene ukupnog lečenja, ali bi bile redukovane ostale kategorije troškova imidžinga i komplikacija povezanih sa kasnim otkrivanjem relapsa.

Tabela 7. Pregled broja i ukupne cene predviđenih analiza iz tečne biopsije.

Model pacijent	Broj analiza iz tečne biopsije	Ukupna cena analiza [RSD]
Pacijent 1	1	16622.18
Pacijent 2	11	182843.98
Pacijent 3	5	83110.9
Pacijent 4	9	149599.62
Pacijent 5	11	182843.98
Pacijent 6	8	132977.44
Pacijent 7	13	216088.34
Pacijent 8	4	66488.72

Uzorkovanje tečne biopsije bi bilo i minimalno invazivno po pacijente i izvodilo bi se u trenucima redovnih kliničkih analiza.

4.3 Analiza zdravstvenih ishoda u odnosu na pristup lečenju uz primenu tečne biopsije

U Srbiji do sada nije objavljena nijedna zvanična analiza zdravstvenih ishoda u odnosu na pristup lečenju uz primenu tečne biopsije u oblasti kolorektalnog karcinoma. Stoga je ovaj deo analiza izveden pregledom globalne naučne literature.

U studiji iz Velike Britanije iz 2023. godine [30] urađena je ekonomska evaluacija primene testiranja ctDNK u lečenju pacijenata sa visokorizičnim CRC stadijuma II i stadijuma III. Sprovedena je analiza troškova i korisnosti, primenom modela stabla odlučivanja za procenu kratkoročne isplativosti ctDNA testiranja tokom vremenskog perioda od 5 godina. Sprovedena je i serija jednosmernih determinističkih analiza osetljivosti i dodatnih analiza primenom Monte Karlo simulacije od 5.000 iteracija kako bi se ispitaio uticaj strukturne i parametarske neizvesnosti na rezultate isplativosti. Stablo odlučivanja, u kombinaciji sa Markovljevim kohortnim simulacionim modelom je iskorišćeno za procenu dugoročne isplativosti ctDNA testiranja. Rezultati su pokazali da je ctDNA testiranje bilo dominantno u odnosu na njegovo izostavljanje iz procesa odlučivanja. Prosečni inkrement u godinama života korigovanim u odnosu na kvalitet po pacijentu bio je 0,03 QALY (0,065 za pacijente sa visokim rizikom u stadijumu II naspram 0,023 za pacijente u stadijumu III), a prosečna ušteda troškova po pacijentu bila je 1.678,35 funti (2.050 funti za pacijente sa visokim rizikom u stadijumu II naspram 1.607,57 funti za stadijum III) (Tabela 8). Pragovi isplativosti pri 20.000 funti/QALY i 30.000 funti/QALY bili su 2.275,69 funti i 2.574,35 funti, respektivno. ICER je izračunat na -56.194,97 funti po QALY. Testiranje je povezano sa smanjenjem korišćenja hemioterapije od 20,67% i godišnjim uštedama troškova od 54.782.809 funti i 11.894.809 funti od lečenja neželjenih događaja povezanih sa hemioterapijom. Rezultati su bili umereno osetljivi na troškove testiranja ctDNA i umereno osetljivi na stope neželjenih događaja povezanih sa hemoterapijom. Probabilistička analiza osetljivosti pokazala je da je verovatnoća isplativosti ctDNA bila 100% sa pragovima isplativosti od 20.000 funti/QALY i 30.000 funti/QALY. Analiza troškova i korisnosti dugoročnih posledica korišćenja ctDNA testiranja pokazala je da je testiranje bila dominantna strategija u poređenju sa standardnom negom. Prosečni inkrementalni QALY i troškovi po pacijentu bili su 0,007 QALY (0,048 za pacijente sa visokim rizikom u stadijumu II naspram -0,000175 za pacijente u stadijumu III) i -1.784,62103 funti (-2.096,92 funti za pacijente sa visokim rizikom u stadijumu II naspram -1.725,14 funti za stadijum III), respektivno. Pragovi troškovne efikasnosti pri 20.000 funti/QALY i 30.000 funti/QALY bili su 1.934,23 funti i 2.009,03 funti, respektivno. ICER je izračunat na -238.574,92 funti/QALY. Rezultati troškovne efikasnosti bili su umereno osetljivi na troškove ctDNA testiranja, sa opadajućom specifičnosti testiranja i desetogodišnjom verovatnoćom recidiva kod pacijenata sa CRC stadijumom III. Rezultati Monte Karlo simulacije su pokazali da je verovatnoća da će

testiranje ctDNK biti isplativo na pragovima od 20.000 funti/QALY i 30.000 funti/QALY bila 99,86% i 99,7%, respektivno. Verovatnoća da je testiranje ctDNK povezano sa inferiornim ishodima u odnosu na standardnu negu bila je 19,5%.

Mikropoulos i kolege iz izveli su ove godine veliku simuliranu studiju [31] koja je imala za cilj da proceni i uporedi godišnje direktne troškove zdravstvene zaštite povezane sa primenom protokola za testiranje ctDNK Signatera™ (Natera, Inc.) u adjuvantnom pristupu za hipotetičku kohortu pacijenata sa kolorektalnim karcinomom stadijuma II i III iz perspektive privatnog zdravstvenog osiguranika u Velikoj Britaniji. Kvantifikovali su potencijalne implikacije troškova, identifikovali ključne ekonomske pokretače i procenili ukupni uticaj na troškove usvajanja strategija lečenja vođenih ctDNK u poređenju sa trenutnim standardnim praksama nege. Model je simulirao 1000 pacijenata u stadijumu II (396) i III (604) kroz 12-mesečni protokol praćenja, koristeći podatke o ctDNA i realne kliničke obrasce. Troškovi resursa, uključujući ctDNA testiranje, hemioterapiju, boravak u bolnici, konsultacije, patologiju i usluge koje se naplaćuju, kao što su praćenje i neželjeni događaji, procenjeni su na osnovu objavljene literature i podataka osiguranja. Analize osetljivosti procenjivale su efekte troškova ctDNA testa, pridržavanja strategije, prediktivne vrednosti ctDNA i učinka testa. Kao rezultat, u slučaju 70% učinka u kohorti sa ctDNA analizom, godišnje uštede iznosile su 1.665.231 funti u poređenju sa standardnim lečenjem. ctDNA-odluka o lečenju smanjila bi učestalost primene adjuvantne terapije za 74% kod pacijenata u stadijumu II (pod pretpostavkom 7% pozitivnosti ctDNA) i za 73% kod pacijenata u stadijumu III (pod pretpostavkom 22% pozitivnosti). Uštede su uključivale 3.281.182 funti troškova lekova, 533.742 funti troškova patologije, 667.177 funti boravka u bolnici, 515.061 funtu konsultacija i 88.038 funti troškova toksičnosti. Veći laboratorijski troškovi (3.500.000 funti za dva godišnja ctDNA testa) delimično bi nadoknadili ove uštede, ali je zaključeno da bi upotreba ctDNA testiranja za odluku o adjuvantnoj terapiji kod pacijenata sa CRC stadijuma II i III nakon operacije rezultirati uštedama troškova za sistem privatnih zdravstvenih osiguranja u Velikoj Britaniji.

U Holandiji, kolege iz *the Netherlands Cancer Institute* koji su partneri na evropskom projektu STEPUPIORS, sprovedi su 2024. godine analizu na nacionalnoj kohorti pacijenata sa CRC za primenu adjuvantne hemioterapiju nakon kurativne hirurgije raka debelog creva (RC) u drugom stadijumu, na osnovu analiza iz postoperativne ctDNA [32]. Koristili su validirani Markovljev model, koji simulira 1000 pacijenata u drugom stadijumu CRC od dijagnoze do smrti, dopunjen podacima o ctDNA. Procenjeno je pet strategija selekcije adjuvantne hemioterapije: trenutne smernice (pT4, pMMR), samo ctDNA i tri strategije koje su kombinovalе status ctDNA sa statusom pT4 i pMMR. Za svaku strategiju procenjeni su troškovi, godine života, QALY, recidivi i smrtni slučajevi. Analize osetljivosti su sprovedene kako bi se procenio uticaj troškova testiranja ctDNA,

pridržavanja strategije, ctDNA kao prediktivnog biomarkera i učinka ctDNA testa. Predviđanja na modelu su pokazala da je, u poređenju sa trenutnim smernicama, strategija primene analiza samo iz ctDNA bila manje efikasna (+2,2% recidiva, -0,016 QALY), dok su kombinovane strategije bile efikasnije (-3,6% recidiva, +0,038 QALY). Kombinovane strategije nisu bile isplative, jer je inkrementalni odnos troškova i efikasnosti bio 67.413 evra po QALY (Tabela 8), što je prevazišlo prag spremnosti za plaćanje od 50.000 evra po QALY. Analize osetljivosti su pokazale da bi kombinovane strategije bile isplative ako bi troškovi ctDNA testa bili niži od 1500 evra, ili ako bi ctDNA status bio prediktor odgovora na lečenje, ili ako bi se učinak ctDNA testa značajno poboljšao. Kao zaključak izvedeno je da bi dodavanje analiza iz ctDNA trenutnim kliničko-patološkim karakteristikama visokog rizika (pT4 i pMMR) poboljšalo selekciju pacijenata za adjuvantnu hemioterapiju i bilo potencijalno isplativo. Njihov trenutni pravac istraživanjae ima za cilj da odredi prediktivnu vrednost postoperativnog statusa ctDNA kako bi se precizno procenila isplativost testiranja ctDNA za odluke o adjuvantnoj hemioterapiji kod CRC II stadijuma.

U Sjedinjenim Američkim Državama je procenjeno da uključivanje ovih analiza iz ctDNA u kombinaciji sa kliničkim i patološkim parametrima dovelo do povećanja od 0,8 godina života i 0,7 godina prilagođenih kvaliteta života (QALY) i uštede troškova od 9771 dolara po pacijentu [22] (Tabela 8). Ova i druge analize ukazale su na to da detekcija relapsa pomoću ctDNA može biti od pomoći uz imidžing metode u donošenju odluka o adjuvantnoj hemoterapiji kod pacijenata sa CRC stadijuma II ili III i da je to isplativo u zdravstvenom sistemu SAD na primerima *Commercial Health* i *Medicare* zdravstvenih osiguranja [33].

Tabela 8. Prikaz najznačajnijih ishoda odabranih analiziranih studija.

Studija	Zemlja	Δ QALY	Ušteda troškova
Alleisa i sar. 2023. [30]	Velika Britanija	+0,03	1.678,35 £ po pacijentu
Kramer et al. 2024. [32]	Holandija	+0,038	67,413 € po QALY
Scheneider et al. 2023. [22]	SAD	+ 0,7	9.771,00 \$ po pacijentu

5. DISKUSIJA

Zdravstveno-ekonomske evaluacije su od presudnog značaja za pravilnu integraciju novih terapijskih protokola, tehnologija i procedura, kako za donosiocce odluka tako i za pružaoce i korisnike zdravstvenih usluga. One se moraju obaviti iz perspektive društva u celini, obuhvatajaći sve relevantne troškove, ishode i šire aspekte koji utiču na stavnovništvo i državu, pa je stoga potrebno da im se pristupi sa pažnjom, strukom i vremenom potrebnim za pravilno izvođenje. Tip analize koji se izvodi treba da bude u saglasnosti sa potrebom i očekivanom koristi po stanovništvo, uz sva ograničenja zdravstvenog sistema i mogućnosti unutar nacionalnog budžeta. U oblasti onkologije, gde se radi sa osetljivim grupama pacijenata čiji se tok terapijskog odgovora brzo menja, posebno je od značaja u diskusiju uključiti sve relevantne zainteresovane strane kako bi se pažljivo postavili dugoročni prioriteti.

Mnogobrojni izazovi povezani su sa zdravstveno-ekonomskim evaluacijama personalizovane medicine, što se odnosi i na primenu tečne biopsije, gde klinička korisnost-sposobnost dijagnostičkog testa da promeni kliničko lečenje i/ili da poboljša kliničke ishode ostaje suštinski kriterijum. U literaturi uglavnom postoji saglasnost da tečna biopsija trenutno pokazuje najveću isplativost za poboljšano stadiranje tumora pružanjem informacija o mikrometastazama i time usmeravanjem sistemske terapije, zatim za praćenje odgovora na terapiju kao rani znak progresije i za identifikaciju targetabilnih biomarkera [34].

U cilju adekvatne procene odgovora pacijenata sa LUKR, MR pregled male karlice omogućava da se identifikuju bolesnici koji su dobro odreagovali u odnosu na one koji su slabije odreagovali na sprovedeno neoadjuvantno lečenje. Nedostatak ovog tipa klasifikacije je odstupanje u poklapanju mrTRG statusa sa patohistološkim TRG statusom i RECIST klasifikacijom (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* - RECIST¹²), pa postoji prostor da analize iz tečne biopsije budu od koristi pri odabiru pacijenata za adjuvantnu terapiju. Trenutna procena odgovora zavisi od dinamičkih promena u prečniku tumora merenih snimanjem, ali se ove promene mogu otkriti samo kada postoji dovoljno makroskopskih promena u zapremini tumora. Ovo ograničava upotrebljivost kriterijuma radiološkog odgovora u proceni ranijih faza odgovora i jer je potrebno duže vreme da bi makroskopske promene bile primetne. Dinamičke promena u ctDNA, koje se javljaju rano u toku terapije i mogu predvideti odgovore tumora nedeljama pre nego što se manifestuju promene makroskopske veličine su u ovom kliničkom kontekstu od izuzetnog značaja [35]. Međutim, pre nego što se preporuči primena kriterijuma odgovora ctDNA u svakodnevnoj kliničkoj praksi,

¹² <https://recist.eortc.org/>

potrebno je rešiti nekoliko pitanja, kao što su klinički, biološki i regulatorni izazovi i, što je najvažnije, potreba za standardizacijom/harmonizacijom metoda detekcije i načina za definisanje odgovora i/ili progresije ctDNA za preciznu onkologiju. Na ovome se intenzivno radi u okviru grupe za procenu odgovora kod solidnih tumora primenom tačne biopsije LB-RECIST[36]. Jedan mogući dizajn koji bi pomogao u validaciji upotrebe LB-RECIST je randomizovani dizajn gde bi pacijenti bili uključeni ili u grupu vođenu rezultatima iz ctDNA ili u standardnu kontrolnu grupu. Pacijenti u grupi vođenoj pomoću ctDNA bili bi procenjeni 2 nedelje nakon početka lečenja lekom sa kratkim vremenom preživljavanja bez progresije bolesti. Pacijenti koji postignu zadovoljavajući odgovor na osnovu ctDNA bi nastavili sa početnom terapijom, dok bi pacijenti sa detektovanom progresijom bili lečeni drugim tipom terapije. Pacijenti u standardnoj grupi bi primali isti početni tretman, a nakon 2 nedelje bili randomizovani da li nastave sa istim tretmanom ili promene terapiju. Svi pacijenti bi bili procenjeni nakon 8 nedelja korišćenjem radiološkog snimanja. Ovakva studija bi, ako bude uspešna, omogućila bolje razumevanje primenljivosti detekcije dinamike ctDNA u kliničkoj praksi, posebno u situacijama kada je poželjno izbegavati nastavak lečenja bez kliničke koristi.

U okviru inicijativa Evropskog društva za tačnu biopsiju čiji članovi rade na holističkom pristupu široj implementaciji tačne biopsije u Evropi, ističe se nekoliko stubova strateških pristupa[28]: podizanje svesti o trenutnim preprekama i prazninama u procesu implementacije biomarkera, imenovanje stručnih timova za preporuke i smernice, dijalog sa Evropskom agencijom za lekove, kao i formulisanje regulatornog okvira najbolje prakse za prihvatanje i implementaciju regulative biomarkera. Takođe se ističe da je od izuzetne važnosti da se traži podrška od stručnih društava i nacionalnih regulatornih tela, kako bi se pristupi prilagodili svakoj zemlji.

Evropska asocijacija za personalizovanu medicinu¹³ takođe ulaže velike napore da se ubrza razvoj i implementacija tačne biopsije, naročito za ranu detekciju karcinoma i prilagođavanje lečenja [37]. Njeni članovi ističu da trenutno ne postoje integrisani multicentrično validirani protokoli iz realnih kliničkih okruženja, kao ni standardizovane operativne procedure za sve faze laboratorijskog testiranja iz tačne biopsije, počevši od prikupljanja uzoraka, pa sve do interpretacije rezultata bioinformatičkom analizom. Iako postoje standardizovani protokoli Međunarodne organizacije za standarde (ISO) i Tehničkih specifikacija Evropskog komiteta za standardizaciju (CEN/TS), njihova implementacija u kliničkoj praksi u domenu tačne biopsije je trenutno nedovoljno razvijena [38]. Da bi kliničke laboratorije uspešno primenile tačnu biopsiju, potrebno je da se razviju jednostavne, robustne i reproducibilne procedure koje su standardizovane u svim fazama laboratorijskog testiranja. Od posebnog interesa je standardizacija preanalitičkih tokova

¹³ <https://euapm.eu/>

rada za tečnu biopsiju, jer na ishod analize može uticati mnogo različitih varijabli tokom ove faze [39, 40].

U okviru ove master teze, procenom trenutnih tehničkih, kadrovskih i organizacionih kapaciteta za dostupnost analiza iz tečne biopsije u Srbiji, kao i prvih potreba u domenu lečenja karcinoma kolorektuma, zaključeno da je u Srbiji prisutna snažna mreža zainteresovanih strana sa zadovoljavajućim kapacitetima koja omogućava dostupnost primene tečne biopsije u domenu kolorektalnog karcinoma. U ovom trenutku, za analize iz tečne biopsije u oblasti kolorektalnog karcinoma bilo je zainteresovano 6 ustanova iz 4 grada u Srbiji. Ipak, neophodno je formulisanje jasne nacionalne strategije za kliničku primenu tečne biopsije u Srbiji što će biti predmet rada novoosnovane inter-društvene Radne grupe za tečnu biopsiju Udruženja medikalnih onkologa Srbije i Srpskog društva istraživača raka. Očekuje se da će u bliskoj budućnosti biti uvedene prve nacionalne indikacije za primenu tečne biopsije u karcinomu kolorektuma u Srbiji, a pre toga se moraju izvesti i odgovarajuće zdravstveno-ekonomske evaluacije.

Trenutno se u više zemalja intenzivno radi na prikupljanju podataka zdravstveno-ekonomskih analiza o isplativosti upotrebe ctDNA u onkologiji. Uprkos ranoj prirodi trenutnih dokaza i neizvesnosti oko dugoročnih koristi, postoji značajan doprinos iz konkretnih studija iz više zemalja da bi testiranje iz ctDNA u domenu CRC bilo isplativo i sa zadovoljavajućim povećanjem zdravstvenih ishoda, nakon dobre selekcije grupa bolesnika kojima bi te analize bile ponuđene [41]. Kao ključni faktori pokazali su se troškovi samog testiranja iz ctDNA, osetljivost i specifičnost ctDNA kao analita i verovatnoće recidiva za kohortu sa CRC u stadijumu III. Još uvek se radi na tome da se proceni dugoročna korisnost od testiranja ctDNA, kako bi se optimizovalo donošenje odluka o eskalaciji/deeskalaciji tretmana, kao i detekciji MRD nakon testiranja, jer upravo tu leži prava vrednost testiranja iz tečne biopsije. Kroz projekat STEPUPRIORS, i buduće projekte koji budu izvedeni iz njega, postoji potencijal da se uradi kompletna zdravstveno-ekonomska evaluacija primene analiza iz ctDNA za lokalno uznapredovali karcinom rektuma, što bi poslužilo kao osnova za modifikacije nacionalnih protokola lečenja i praćenja ovih bolesnika. Pored ctDNA, drugi analiti, kao što su ekstracelularne vezikule, cirkulišuće tumorske ćelije i miRNA, pojavljuju se kao obećavajući biomarkeri. Očekuje se da bi multiomički pristup uz integraciju različitih biomarkera sa imidžingom i kliničkim podacima biti neophodan za poboljšanje osetljivosti i tačnosti analiza iz tečne biopsije [42, 43].

U okviru ove master teze, analizom izvedenom na 8 modela pacijenata sa 8 klinički različitim scenarijima odgovora na lečenje, uočeno je da bi se ukupna cena dijagnostike, lečenja i praćenja pacijenata, ukoliko bi se uvele dodatne analize iz tečne biopsije, sa modalitetom praćenja na svaka 3 meseca prve 3 godine, a nakon toga jednom u 6 meseci do pojave MRD, maksimalno

povećala za oko 10% trenutne cene ukupnog lečenja. Ujedno bi se postigla i redukcija ostalih kategorija troškova imidžinga i komplikacija povezanih sa kasnim otkrivanjem relapsa. Uzorkovanje tačne biopsije bi bilo i minimalno invazivno po pacijente i izvodilo bi se u trenucima redovnih kliničkih analiza, što omogućava bolji kvalitet života ovih pacijenata.

U okviru ove master teze, izvedena je analiza zdravstvenih ishoda u odnosu na pristup lečenju uz primenu tačne biopsije u oblasti kolorektalnog karcinoma pregledom globalne naučne literature, s obzirom na to da u Srbiji do sada nije objavljena nijedna ovakva zvanična analiza. Analizom studija iz 3 zemlje, Velike Britanije, Holandije i Sjedinjenih Američkih Država, uočeno je da dobrom pred-selekcijom pacijenata za ove analize dostigao zadovoljavajući nivo uštede troškova uz dobitak u kvalitetnim godinama života. Ovi rezultati se moraju uzeti sa rezervom u smislu primenljivosti u Srbiji, s obzirom na to da su svi trenutno dostupni podaci dobijeni iz razvijenih zemalja koje imaju različite modalitete i programe zdravstvene zaštite.

Klinička primenljivost i klinička validnost primene biomarkera tačne biopsije ubedljivo su dokazane u brojnim studijama. Testiranje ctDNK kod onkoloških pacijenata omogućava bolje određivanje koga lečiti, kako lečiti i kada prilagoditi lečenje i u Srbiji, od 2016. godine. Kao takvi, biomarkeri tačne biopsije su skoro dostigli tačku gde njihova primena u kliničkoj praksi poboljšava negu pacijenata obolelih od raka. Međutim, regulatorni put za implementaciju inovativne molekularne dijagnostike je fragmentiran i značajno varira širom sveta. Implementacija biomarkera iz ctDNK u kliničku praksu se trenutno suočava sa rizikom da bude izvedena na način koji nije zasnovan na dokazima i bez adekvatne kontrole, što predstavlja rizik i po zdravlje i po zdravstvene sisteme zbog nedostatka kontrole nad troškovima. Omogućavanjem selekcije pacijenata koji će najverovatnije imati koristi od specifičnih terapija, tačna biopsija ne samo da poboljšava kliničke ishode, već i smanjuje rizik od nepotrebnih toksičnosti što takođe smanjuje ukupne troškove lečenja. Integracija tačne biopsije u kliničku praksu, podržana je i brzim tehnološkim napretkom u ovoj oblasti [44].

Kao kritički osvrt na glavna etička pitanja koja se uvek postavljaju pri upotrebi QALY i DALY kao mere ishoda kod onkoloških pacijenata, može se diskutovati da li se svi životi cene (vrede) podjednako i da li bi računanje isplativosti primene analiza iz tačne biopsije za spašavanje života osobe sa prosečnim godinama obolevanja od 60,8 godina kao u našoj grupi, što odgovara globalnim podacima za LUKR, bilo isto kao spašavanje života osoba od dvadesetpet godina. Takođe, postavlja se pitanje da li spašavanje života ovih bolesnika sa prosečnim godinama obolevanja od 60,8 godina koji će i dalje imati rizik za recidiv dati tako mnogo QALY ili DALY kao spašavanje osobe istih godina bez onkoloških oboljenja. Ova razmatranja prevazilaze okvire ove master teze.

Ograničenja ove master teze se baziraju na tome da je analiza izvedena unutar jedne institucije sa relativno malom veličinom uzorka, koji ipak ispunjava kriterijume za minimalan broj uzoraka bolesnika sa LUKR, uzimajući u obzir njegovu učestalost i veličinu populacije u Srbiji (nivo poverenja od 95%) [45]. Takođe u ovom trenutku nisu javno dostupni svi relevantni nacionalni podaci direktnih i indirektnih troškova analize tečne biopsije, kao ni odgovarajućih zdravstvenih ishoda. Pre izvođenja kompletne zdravstveno-ekonomska evaluacije primene tečne u Srbiji biće potrebno da se generišu i identifikuju ovi podaci iz nekoliko zdravstvenih ustanova u našoj zemlji, što prevazilazi okvire ove master teze.

6. ZAKLJUČCI

- 6.1** U Srbiji je prisutna snažna mreža zainteresovanih strana sa zadovoljavajućim tehničkim, kadrovskim i organizacionim kapacitetima koja omogućava dostupnost primene tačne biopsije u domenu kolorektalnog karcinoma. Neophodno je formulisati jasnu nacionalnu strategiju za kliničku primenu tačne biopsije u Srbiji što će biti predmet rada novoosnovane inter-društvene Radne grupe za tačnu biopsiju Udruženja medikalnih onkologa Srbije i Srpskog društva istraživača raka.
- 6.2** Nakon detaljnog pregleda različitih kategorija troškova za primenu tačne biopsije u našoj zemlji kao dodatne podrške u donošenju odluka u vezi sa daljim tokom lečenja/praćenja odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju kod pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma, može se zaključiti da bi se dobrom pred-selekcijom pacijenata za ove analize dostigao zadovoljavajući nivo uštede troškova.
- 6.3** Analizom zdravstvenih ishoda kod pacijenata sa CRC u odnosu na primenu tačne biopsije u kliničkom odlučivanju o daljem toku lečenja, može se zaključiti da postoji zadovoljavajući nivo dokaza korisnosti u međunarodnoj literaturi.

7. LITERATURA

1. W. Schramm, Y. Hollenbenders, and M. Kurscheidt: “Explorative cost-effectiveness analysis of colorectal cancer recurrence detection with next-generation sequencing liquid biopsy in Spain, France, and Germany.” *Therap. Adv. Gastroenterol.* vol. 17, 2024.
2. N. Bhimani, G.Y. Wong, C. Molloy, M. Dieng, and T.J. Hugh: “Cost of colorectal cancer by treatment type from different health economic perspectives: A systematic review.” *Eur. J. Surg. Oncol.* vol. 48, no. 10, pp. 2082–2093, 2022.
3. M.J. IJzerman, A.M.S. Berghuis, J.S. de Bono, and L.W.M.M. Terstappen: “Health economic impact of liquid biopsies in cancer management.” *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* vol. 18, no. 6, pp. 593–599, 2018.
4. M.J. Ijzerman, J. de Boer, A. Azad, K. Degeling, J. Geoghegan, C. Hewitt, F. Hollande, B. Lee, Y.H. To, R.W. Tothill, G. Wright, J. Tie, and S.J. Dawson: “Towards Routine Implementation of Liquid Biopsies in Cancer Management: It Is Always Too Early, until Suddenly It Is Too Late.” *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. vol. 11, no. 1, 2021.
5. F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, I. Soerjomataram, and A. Jemal: “Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.” *CA. Cancer J. Clin.* vol. 74, no. 3, pp. 229–263, 2024.
6. L. Klimeck, T. Heisser, M. Hoffmeister, and H. Brenner: “Colorectal cancer: A health and economic problem.” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* vol. 66, pp. 101839, 2023.
7. D. Miljuš, S. Živković Perišić, and B. Zorica: “Malignant Tumors in Republic of Serbia 2022.” *Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”,* Belgrade , 2024.
8. N. Nikolic, J. Spasic, N. Stanic, V. Nikolic, and D. Radosavljevic: “Young-Onset Colorectal Cancer in Serbia: Tertiary Cancer Center Experience.” *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* vol. 12, no. 2, pp. 207–214, 2023.
9. K. Saad El Din, J.M. Loree, E.C. Sayre, S. Gill, C.J. Brown, H. Dau, and M.A. De Vera: “Trends in the epidemiology of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review.” *BMC Cancer.* vol. 20, no. 1, 2020.
10. L. Ma, H. Guo, Y. Zhao, Z. Liu, C. Wang, J. Bu, T. Sun, and J. Wei: “Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects.” *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024 91. vol. 9, no. 1, pp. 1–36, 2024.

11. J. Marrugo-Ramírez, M. Mir, and J. Samitier: “Blood-Based Cancer Biomarkers in Liquid Biopsy: A Promising Non-Invasive Alternative to Tissue Biopsy.” *Int. J. Mol. Sci.* vol. 19, no. 10, 2018.
12. H. Yin, M. Zhang, Y. Zhang, X. Zhang, X. Zhang, and B. Zhang: “Liquid biopsies in cancer.” *Mol. Biomed.* vol. 6, no. 1, 2025.
13. J. Pascual, G. Attard, F.C. Bidard, G. Curigliano, L. De Mattos-Arruda, M. Diehn, A. Italiano, J. Lindberg, J.D. Merker, C. Montagut, N. Normanno, K. Pantel, G. Pentheroudakis, S. Popat, J.S. Reis-Filho, J. Tie, J. Seoane, N. Tarazona, T. Yoshino, and N.C. Turner: “ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group.” *Ann. Oncol.* vol. 33, no. 8, pp. 750–768, 2022.
14. G. Siravegna, S. Marsoni, S. Siena, and A. Bardelli: “Integrating liquid biopsies into the management of cancer.” *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017 149. vol. 14, no. 9, pp. 531–548, 2017.
15. M. Marinkovic, S. Stojanovic-Rundic, A. Stanojevic, M. Ostojic, D. Gavrilovic, R. Jankovic, N. Maksimovic, R. Strogilos, J. Zoidakis, S. Castellví-Bel, R.J.A. Fijneman, and M. Cavic: “Exploring novel genetic and hematological predictors of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer.” *Front. Genet.* vol. 14, pp. 1245594, 2023.
16. M. Marinkovic, S. Stojanovic-Rundic, A. Stanojevic, A. Tomasevic, R. Jankovic, J. Zoidakis, S. Castellví-Bel, R.J.A. Fijneman, M. Cavic, and M. Radulovic: “Performance and Dimensionality of Pretreatment MRI Radiomics in Rectal Carcinoma Chemoradiotherapy Prediction.” *J. Clin. Med.* vol. 13, no. 2, 2024.
17. A. Stanojevic, M. Samiotaki, V. Lygirou, M. Marinkovic, V. Nikolic, S. Stojanovic-Rundic, R. Jankovic, A. Vlahou, G. Panayotou, R.J.A. Fijneman, S. Castellví-Bel, J. Zoidakis, and M. Cavic: “Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry Analysis of FFPE Rectal Cancer Samples Offers In-Depth Proteomics Characterization of the Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy.” *Int. J. Mol. Sci.* vol. 24, no. 20, pp. 15412, 2023.
18. A. Stanojevic, J. Spasic, M. Marinkovic, S. Stojanovic-Rundic, R. Jankovic, A. Djuric, J. Zoidakis, R.J.A. Fijneman, S. Castellvi-Bel, and M. Cavic: “Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphic variants C677T and A1298C in rectal cancer in Slavic population: significance for cancer risk and response to chemoradiotherapy.” *Front. Genet.* vol. 14, pp. 1299599, 2023.

19. R.D. Hofheinz, E. Fokas, L. Benhaim, T.J. Price, D. Arnold, R. Beets-Tan, M.G. Guren, G.A.P. Hospers, S. Lonardi, I.D. Nagtegaal, R.O. Perez, A. Cervantes, and E. Martinelli: “Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆.” *Ann. Oncol.* vol. 36, no. 9, pp. 1007–1024, 2025.
20. Y. Nakamura, J. Watanabe, N. Akazawa, K. Hirata, K. Kataoka, M. Yokota, K. Kato, M. Kotaka, Y. Kagawa, K.H. Yeh, S. Mishima, H. Yukami, K. Ando, M. Miyo, T. Misumi, K. Yamazaki, H. Ebi, K. Okita, A. Hamabe, H. Sokuoka, S. Kobayashi, G. Laliotis, V.N. Aushev, S. Sharma, A. Jurdi, M.C. Liu, A. Aleshin, M. Rabinowitz, H. Bando, H. Taniguchi, I. Takemasa, T. Kato, D. Kotani, M. Mori, T. Yoshino, and E. Oki: “ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer.” *Nat. Med.* 2024 3011. vol. 30, no. 11, pp. 3272–3283, 2024.
21. C. Molinari, G. Marisi, G. Laliotis, E. Spickard, I.G. Rapposelli, E. Petracci, G. V. George, P. Dutta, S. Sharma, M. Malhotra, A. Prochowski Iamurri, G. Feliciani, M.C. Liu, P. Ulivi, M. Canale, L. Saragoni, G. Gallo, G.L. Frassinetti, M. Muratore, A. Romeo, A. Jurdi, G. Martinelli, and A. Passardi: “Assessment of circulating tumor DNA in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy.” *Sci. Rep.* vol. 14, no. 1, 2024.
22. J. Schneider, R. Bresnahan, N. Chami, M. Brackstone, and M.B. Hannouf: “Cost-effectiveness analysis of a circulating tumor DNA-based molecular residual disease assay to guide adjuvant chemotherapy decisions in patients with resectable early stage colorectal cancer.” *J. Clin. Oncol.* vol. 41, no. 16_suppl, pp. e18929–e18929, 2023.
23. A. Kramer, M.J.E. Greuter, S.J. Schraa, G.R. Vink, J. Phallen, V.E. Velculescu, G.A. Meijer, D. van den Broek, M. Koopman, J.M.L. Roodhart, R.J.A. Fijneman, V.P. Retèl, and V.M.H. Coupé: “Early evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of ctDNA-guided selection for adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer.” *Ther. Adv. Med. Oncol.* vol. 16, pp. 17588359241266164, 2024.
24. M.E. Drummond, M.J. Sculpher, G.W. Torrance, B.J. O’Brien, and G.L. Stoddart: “Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.” *Methods Econ. Eval. Heal. Care Program.* 2005.
25. T. Novakovic: “Priručnik za farmakoekonomske evaluacije.” , Belgrade , 2006.
26. E. Titmuss, J.P. Solar Vasconcelos, F.C. Navarro, N. Ravi, C. Abbott, B. Chia, J.T. Topham, G. Ladua, D. Hegebarth, S.C. Chuang, H.J. Lim, K. Gill, S. Gill, C.J. Brown, A. Ghuman, A. Meneghetti, D.F. Schaeffer, R.O. Chen, S.M. Boyle, and J.M. Loree: “Abstract 3774:

Detection of post-surgical minimal residual disease (MRD) in colorectal cancer; preliminary results from the VICTORI study.” *Cancer Res.* vol. 85, no. 8_Supplement_1, pp. 3774–3774, 2025.

27. J.P. Solar Vasconcelos, E. Titmuss, F. Navarro, C. Abbott, B. Chia, J.T. Topham, G. Ladua, T. Krishnan, D. Hegebarth, H.J. Lim, K. Gill, S. Gill, C.J. Brown, A. (Anu) Ghuman, A. Meneghetti, D.J. Renouf, D.F. Schaeffer, R. Chen, S.M. Boyle, and J.M. Loree: “Identifying the optimal post-surgical timing of molecular residual disease (MRD) detection in colorectal cancer (CRC) using an ultra-sensitive assay: Interim results from the VICTORI study.” *J. Clin. Oncol.* vol. 43, no. 4_suppl, pp. 275–275, 2025.
28. K. Pantel, C. Alix-Panabières, P. Hofman, N.H. Stoecklein, Y.J. Lu, E. Lianidou, P. Giacomini, C. Koch, V. de Jager, Z.C. Deans, J. Fairley, S.J. Patton, R.A. Toledo, E. Schuurin, E. Heitzer, A. Hendrix, F.L. Ricklefs, B.K. Thakur, N. von Bubnoff, J.Y. Pierga, C. Gebhardt, C.L. Andersen, R. Fijneman, N. Malats, A. Hallermayr, C. Chelala, S.A. Joosse, and G. Ciliberto: “Fostering the implementation of liquid biopsy in clinical practice: meeting report 2024 of the European Liquid Biopsy Society (ELBS).” *J. Exp. Clin. Cancer Res.* vol. 44, no. 1, pp. 1–9, 2025.
29. C. Rolfo, A.F. Cardona, M. Cristofanilli, L. Paz-Ares, J.J. Diaz Mochon, I. Duran, L.E. Raez, A. Russo, J.A. Lorente, U. Malapelle, I. Gil-Bazo, E. Jantus-Lewintre, P. Pauwels, T. Mok, and M.J. Serrano: “Challenges and opportunities of cfDNA analysis implementation in clinical practice: Perspective of the International Society of Liquid Biopsy (ISLB).” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* vol. 151, pp. 102978, 2020.
30. B. Aleissa: “Economic Evaluation of Implementing Circulating Tumour DNA Testing in The Management of Patients with High-risk Stage II and Stage III Colorectal Cancer in the United Kingdom.” 2023.
31. C. Mikropoulos, T.J. Woodman, H. Bogahalanda, H. Garlich, A. Jurdi, and O.-J. Bosgra: “102P Direct cost of healthcare analysis of signatera ctDNA testing in the adjuvant setting for a hypothetical cohort of stage II and stage III colorectal cancer (CRC) patients: A UK private payer perspective.” *Ann. Oncol.* vol. 36, pp. S49, 2025.
32. A. Kramer, M.J.E. Greuter, S.J. Schraa, G.R. Vink, J. Phallen, V.E. Velculescu, G.A. Meijer, D. van den Broek, M. Koopman, J.M.L. Roodhart, R.J.A. Fijneman, V.P. Retèl, and V.M.H. Coupé: “Early evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of ctDNA-guided selection for adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer.” *Ther. Adv. Med. Oncol.* vol.

16, 2024.

33. Y. Li, A.K. Heer, H.S. Sloane, D.L. Edelstein, J. Tie, P. Gibbs, and A. Barzi: “Budget Impact Analysis of Circulating Tumor DNA Testing for Colon Cancer in Commercial Health and Medicare Advantage Plans.” *JAMA Heal. Forum.* vol. 5, no. 5, pp. e241270–e241270, 2024.
34. M. Fagery, H.A. Khorshidi, S.Q. Wong, M. Vu, and M. IJzerman: “Health Economic Evidence and Modeling Challenges for Liquid Biopsy Assays in Cancer Management: A Systematic Literature Review.” *Pharmacoeconomics.* vol. 41, no. 10, pp. 1229–1248, 2023.
35. M.A. Gouda, F. Janku, A. Wahida, L. Buschhorn, A. Schneeweiss, N. Abdel Karim, D. De Miguel Perez, M. Del Re, A. Russo, G. Curigliano, C. Rolfo, and V. Subbiah: “Liquid Biopsy Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (LB-RECIST).” *Ann. Oncol.* vol. 35, no. 3, pp. 267–275, 2024.
36. L.B. Callesen and K.-L.G. Spindler: “559P Early changes in circulating tumor DNA (ctDNA) and outcome during systemic palliative treatment for metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis — An initiative under the ctDNA RECIST program.” *Ann. Oncol.* vol. 35, pp. S460, 2024.
37. D. Horgan, T. Čufer, F. Gatto, I. Lugowska, D. Verbanac, Â. Carvalho, J.A. Lal, M. Kozaric, S. Toomey, H.Y. Ivanov, J. Longshore, U. Malapelle, S. Hasenleithner, P. Hofman, and C. Alix-Panabières: “Accelerating the Development and Validation of Liquid Biopsy for Early Cancer Screening and Treatment Tailoring.” *Healthcare.* vol. 10, no. 9, pp. 1714, 2022.
38. L. Bonstingl, C. Skofler, C. Ulz, M. Zinnegger, K. Sallinger, J. Schönberger, K. Schuch, K. Pankratz, A. Borrás-Cherrier, V. Somodi, P.M. Abuja, L. Oberauner-Wappis, T. Moser, E. Heitzer, T. Bauernhofer, T. Kroneis, and A. El-Heliebi: “Clinical Application of ISO and CEN/TS Standards for Liquid Biopsies—Information Everybody Wants but Nobody Wants to Pay For.” *Clin. Chem.* vol. 70, no. 9, pp. 1140–1150, 2024.
39. F. Salvianti, S. Gelmini, F. Costanza, I. Mancini, G. Sonnati, L. Simi, M. Pazzagli, and P. Pinzani: “The pre-analytical phase of the liquid biopsy.” *N. Biotechnol.* vol. 55, pp. 19–29, 2020.
40. E. Geeurickx and A. Hendrix: “Targets, pitfalls and reference materials for liquid biopsy tests in cancer diagnostics.” *Mol. Aspects Med.* vol. 72, 2020.
41. G. Patelli, L. Lazzari, G. Crisafulli, A. Sartore-Bianchi, A. Bardelli, S. Siena, and S. Marsoni: “Clinical utility and future perspectives of liquid biopsy in colorectal cancer.”

Commun. Med. 2025 51. vol. 5, no. 1, pp. 1–6, 2025.

42. D. Connors, J. Allen, J.D. Alvarez, J. Boyle, M. Cristofanilli, C. Hiller, S. Keating, G. Kelloff, L. Leiman, R. McCormack, D. Merino, E. Morgan, K. Pantel, C. Rolfo, M.J. Serrano, A. Pia Sanzone, T. Schlange, C. Sigman, and M. Stewart: “International liquid biopsy standardization alliance white paper.” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* vol. 156, 2020.
43. A. Gottardo, T.D.B. Russo, A. Perez, M. Bono, E. Di Giovanni, E. Di Marco, R. Siino, C.F. Bannera, C. Mujacic, M.C. Vitale, S. Contino, G. Ianni, G. Busuito, F. Iacono, L. Incorvaia, G. Badalamenti, A. Galvano, A. Russo, V. Bazan, and V. Gristina: “Exploring the potential of multiomics liquid biopsy testing in the clinical setting of lung cancer.” *Cytopathology*. vol. 35, no. 6, pp. 664–670, 2024.
44. R. Borea and C. Reduzzi: “The growing field of liquid biopsy and its Snowball effect on reshaping cancer management.” *J. Liq. Biopsy*. vol. 8, pp. 100293, 2025.
45. R.M. Flikkema and L.H. Toledo-Pereyra: “Sample size determination in medical and surgical research.” *J. Invest. Surg.* vol. 25, no. 1, pp. 3–7, 2012.

Biografija kandidata

Dr Milena Čavić, naučni savetnik, zaposlena je na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u Službi za naučno-istraživačku i obrazovnu delatnost, Odeljenje za eksperimentalnu onkologiju. Diplomirala je i magistrirala na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na smeru Biohemija. Na istom fakultetu je odbranila svoju doktorsku tezu 2012. godine. Tokom izrade doktorata provela je dve godine na Univerzitetu u Barseloni, Španija gde je radila kao istraživač saradnik i predavač na Katedri za biohemiju i molekularnu biologiju. Dodatno se usavršavala u istraživačkom centru Borstel, Nemačka, STABVida Lisabon, Portugalija i GENOS Zagreb, Hrvatska.

Istraživački fokus Dr Čavić je usmeren na ispitivanje molekularnih mehanizama odgovora na hemio-, radio-, biološku i imunoterapiju u onkologiji, kao i na implementaciji metoda za ranu detekciju i skrining karcinoma i primenu tačne biopsije u onkologiji. Objavila je preko 60 radova u prestižnim međunarodnim časopisima, predavač je po pozivu na međunarodnim i nacionalnim kongresima i sastacima, aktivno učestvuje u recenziranju naučnih radova, kao i ekspertskoj evaluaciji predloga u Horizont i COST projektima.

Dr Milena Čavić je trenutno predsednik Upravnog odbora Srpskog društva istraživača raka (SDIR), član komiteta za napredne kurseve Biohemijskog društva Srbije (BDS) i Zamenik predsednika Komiteta za skrining i ranu detekciju karcinoma pluća Internacionalne asocijacije za ispitivanje karcinoma pluća (IASLC). Koordinator je Horizont Evropa projekta STEPUPIORS, glavni istraživač sa IORS u Horizont Evropa projektu EXPAND-EV i aktivna je u nekoliko COST Akcija (SNOOPY, TRANSLACORE). Glavni je urednik časopisa *Oncology Insights* Srpskog društva istraživača raka i aktivan član Redakcije časopisa *Pirotski zbornik*. Član je Programskog saveta Master 4.0 programa Bioinformatika na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Pasionirano se bavi obučavanjem i obrazovanjem mladih naučnika kao mentor master studenata i doktoranada na Univerzitetu u Beogradu i Univerzitetu u Barseloni, kao i u pilot mentorskom programu Evropske asocijacije za istraživanje raka (EACR). Uključena je u više strateških projekata fokusiranih na umanjivanje razlika u nejednakoj raspodeli sredstava za zdravstvenu onkološku zaštitu i istraživanje raka.

IZJAVA O AUTENTIČNOSTI RADA

Potvrđujem da sam ovaj završni rad uradila bez tuđe pomoći, koristeći izvore podataka navedene u radu i da ovaj dokument nisam prethodno podnosila kao završni rad na drugim studijskim programima.

Milena Čavić

Beograd, 22. avgust 2025. godine

Prilog 1



Ethics Committee Approval

Application for approval to conduct the research entitled: "Twinning for a European Consortium of Rectal Cancer Research Institutions through Stepping Up Scientific, Technological and Innovation Excellence of IORS".

Submitted documents:

1. Cover letter
2. The explanation of the research
3. Informed consent for patients

The Ethics Committee accepted the research proposal (approval / favorable opinion) by majority voting.

This Ethics Committee works according to the rules of good clinical practice (GCP).

The Ethics Committee considers that the rights, security and physical and mental integrity of the subjects participating in this study are fully protected.

The session was attended by: Prim spec. dr sc. med. Suzana Matković, Dr sc. med. Snežana Šušnjar, NS, Mr. ph. Svetlana Barjaktarević, Prof. dr Zorica Milošević, Dr sc. med. Aleksandar Martinović and Tanja Šormaz, Bachelor of Law

Absent members: Ljiljana Šipka-Čortanovski, Bachelor of Law.

Belgrade, December 24, 2021



President of the Ethics Committee

Suzana Matković
Prim spec. dr med. Suzana Matković