

# PRAĆENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a III. dio: neuroendokrine neoplazme, hepatocelularni karcinom, rak gušterače, rak žučnih vodova

CANCER PATIENTS FOLLOW-UP

– CROATIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES

Part III: neuroendocrine neoplasms, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, cancer of the bile ducts

AUTORI UIME HDIO-A: NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, RENATA KELEMENIĆ DRAŽIN,  
RENATA DOBRILA DINTINJANA, MLADEN RADIĆ, JURAJ PREJAC, ZRINKA MIŠETIĆ DOLIĆ,  
MIRJANA PAVLOVIĆ, MATE ŠKEGRO, ROBERT ŠEPAROVIĆ, DAMIR VRBANEC\*

**Deskriptori:** Neuroendokrini tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Hepatocelularni karcinom – dijagnoza, liječenje; Tumori jetre – dijagnoza, liječenje; Tumori gušterače – dijagnoza, patologija, liječenje; Adenokarcinom – dijagnoza, liječenje; Tumori žučnog mjehura – dijagnoza, liječenje; Tumori žučnih vodova – dijagnoza, liječenje; Medicinska onkologija – standardi; Preporuke – standardi; Studije praćenja; Hrvatska

**Sažetak.** Liječenje onkoloških bolesnika mora se temeljiti na multidisciplinarnom pristupu, a provodi se u specijaliziranim onkološkim centrima. Nakon završetka specifičnog onkološkog liječenja daljnje praćenje uglavnom provode onkolozi, ali je uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ) sve važnija i potrebno ju je jasno definirati. Trenutačno se većina preporuka za praćenje ne temelji na prospektivnim studijama, već se zasniva na stručnim mišljenjima pojedinih onkoloških centara ili specijalista. Hrvatsko društvo za internističku onkologiju (HDIO) ovim preporukama želi standardizirati i racionalizirati dijagnostičke postupke u praćenju onkoloških bolesnika, nakon završetka primarnog liječenja, u bolesnika s neuroendokrinim neoplazmama, hepatocelularnim karcinomom, rakom gušterače i rakom žučnih vodova.

**Descriptors:** Neuroendocrine tumors – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma, hepatocellular – diagnosis, therapy; Liver neoplasms – diagnosis, therapy; Pancreatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Adenocarcinoma – diagnosis, therapy; Gallbladder neoplasms – diagnosis, therapy; Bile duct neoplasms – diagnosis, therapy; Medical oncology – standards; Practice guidelines as topic – standards; Follow-up studies; Croatia

**Summary.** The treatment of oncological patients must be based upon multidisciplinary approach, and takes place in specialized oncological centers. By the end of a specific oncological treatment further follow-up is being managed mostly by the oncologists, but the role of the general practitioners becomes more important every day and therefore should be precisely defined. Nowadays, most of the existing follow-up guidelines are not based on prospective studies, but on the experts opinion of individual oncological centers or specialists. The aim of the Croatian Society of Medical Oncology (CSMO) with these recommendations is to standardize and rationalize the diagnostic procedures algorithm in the follow-up of oncological patients after primary treatment, in patients with neuroendocrine neoplasms, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer and cancer of the bile ducts.

Liječ Vjesn 2016;138:173–178

Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) na godinu obolijeva više od 20.000 ljudi, a više od 13.000 umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti, iza bolesti srca i krvnih žila. Sve se češće otkriva u ranijim stadijima, terapijske su mogućnosti sve uspješnije i dostupnije, što utječe na sve veći broj bolesnika koji su preboljeli rak ili imaju dugotrajne kontrole bolesti. Liječnici primarne zdravstvene zaštite u RH moraju imati i imaju sve veću ulogu u praćenju onkoloških bolesnika. Zbog dosadašnjeg sustava edukacije oni nemaju dovoljno informacija, a izostaje i odgovarajuća komunikacija s bolničkim onkologom. Onkološki se bolesnik stoga na neki način stigmatizira, usmjerava samo na brigu onkologu, što je olakšano činjenicom da se bolesnici osjećaju sigurnijima ako ih prati onkolog. Nakon provedenog onkološkog liječenja (kirurgija, zračenje, sustavna anti-neoplastična terapija) povrat bolesti najčešći je u prve dvije do tri godine. Ranije otkrivanje povrata bolesti u mnogim vrstama raka ne utječe na ukupno preživljenje. Međutim, zbog straha od povrata bolesti liječnici su izloženi velikom pritisku bolesnika, što utječe na neracionalan broj često vrlo skupih dijagnostičkih postupaka. Povećan broj pretraga, ovisno o nalazu, dodatno generira nove pretrage. Sve to

utječe na kvalitetu života bolesnika, povećava rizik od nastanka komplikacija, smanjuje broj radnih sati radno sposobnih preživjelih bolesnika i znatno povećava troškove zdravstvenog sustava. Stoga je Hrvatsko društvo za internističku onkologiju (HDIO) donio preporuke radi prevladavanja navedenih problema, definiranja skupine bolesnika koja će imati koristi od ranijeg otkrivanja recidiva bolesti te racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U preporukama su sadržana najčešća sijela malignih tumora u RH. Izrada preporuka nije financijski potpomognuta. Preporuke se odnose na praćenje

\* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; Juraj Prejac, dr. med.; prof. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.), **OB Varaždin** (Renata Kelemenić Dražin, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.), **OB Pula** (Mladen Radić, dr. med.), **KB Merkur** (Zrinka Mišetić Dolić, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (Mirjana Pavlović, dr. med.; prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanc, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Primljeno 30. svibnja 2016., prihvaćeno 4. srpnja 2016.

nakon završenoga primarnog antineoplastičnog liječenja. Sve navedene preporuke razine su dokaza 2A ako nije drugačije navedeno. Liječenje i praćenje bolesnika s metastatskom bolesti, kao i zbrinjavanje nuspojava onkološkog liječenja, uglavnom su u djelokrugu onkologa.

### Metodologija

U izradi preporuka sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO-u. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja\* koji su izabrali prikladnu, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući *National Cancer Comprehensive Network (NCCN)* i smjernice *European Society of Medical Oncology (ESMO)*. Popis literature prosljeđen je elektroničkom poštom svim članovima HDIO-a na reviziju, nadopunu i odobrenje. Na osnovi odobrenih literaturnih podataka koordinatori tematskih područja predložili su tvrdnje o kojima su potom mogli glasovati svi članovi HDIO-a. Tvrdnje su prosljeđene elektroničkom poštom svim članovima HDIO-a na reviziju, nadopunu i odobrenje. Od članova HDIO-a zatraženo je da iznesu svoje slaganje, neslaganje ili suzdržanost (zbog potencijalnog sukoba interesa ili činjenice da se ne radi o užem području rada) za svaku pojedinu tvrdnju i povratno odgovore elektroničkom poštom. Ukupno je sudjelovalo 40 članova HDIO-a. Na završnoj sjednici svih koordinatora tematskih područja obrađeni su dobiveni podaci. Razine dokaza\*\* navedene su u zagradama na kraju rečenice.

### Neuroendokrine neoplazme – preporuke za praćenje

Neuroendokrine neoplazme (NEN) vrlo su heterogena skupina tumora. Podrijetlo im je u difuznom endokrinom sustavu, razasutom u više organskih sustava, zbog čega tumori mogu nastati bilo gdje u tijelu.<sup>1</sup> Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organisation – WHO*), nova klasifikacija NEN-a definira cijelu skupinu tumora kao neuroendokrine neoplazme i dijeli ih u neuroendokrine tumore (NET G1 i NET G2) i slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC G3). Prema klasifikaciji WHO-a, kriteriji koji određuju zloćudni potencijal jesu histopatologija tumora (dobra ili loša diferencijacija), proliferativna aktivnost (gradus 1, 2 ili 3) te mjesto i veličina tumora.<sup>1,2</sup>

Prema SEER-u (*Surveillance, Epidemiology and End Results Registry*), incidencija neuroendokrinih neoplazma iznosi oko 5,25 na 100.000 stanovnika.<sup>3</sup> Oko 70% tih tumora nastaje u gastrointestinalnom sustavu, a 25% u bronhopulmonalnom sustavu. Najčešće je primarno sjelo tumora tanko crijevo (25,5%).<sup>4</sup>

Petogodišnje preživljenje svih pacijenata s neuroendokrinim neoplazmama, bez obzira na mjesto primarnog tumora, jest između 60 i 65% (IIIA). Udio nefunkcionalnih tumora kreće se od 68 do 80%. Većina je neuroendokrinih neoplazma u trenutku postavljanja dijagnoze metastatska, poput, primjerice, primarnog NET-a tankog crijeva, u oko 60% slučajeva, kolona u 40 do 70% slučajeva te pluća u oko 15% slučajeva. Stadij bolesti određuje se TNM-klasifikacijom, prilagođenom svakoj pojedinoj primarnoj lokalizaciji tumora.<sup>5-7</sup>

S obzirom na veliku heterogenost neuroendokrinih neoplazma, dijagnoza se potvrđuje prisutnošću kliničkih simptoma i s njima povezanih sindroma, mjerenjem razine bio-

markera, poput kromogranina A (CgA), NSE i 5-hidroksi-indol-octene kiseline (5-HIAA),<sup>8</sup> prikazom radiološkim metodama i metodama nuklearne medicine<sup>9</sup> te histološkom potvrdom, koja uključuje i gradus tumora.<sup>10</sup>

Kirurški zahvat jedina je kurativna metoda liječenja.<sup>11</sup> U sustavnom liječenju upotrebljavaju se analozi somatostatina, kemoterapija i ciljana terapija.<sup>12-15</sup> Adjuvantna terapija analogima somatostatina za NET-G1 i G2, neovisno o primarnom tumoru i potencijalnim mikrometastazama, za sada nije indicirana.<sup>12</sup>

Zbog velike heterogenosti ovih tumora te potrebnoga multidisciplinarnog pristupa liječenju bolesnika, koje zahtijeva uključivanje različitih specijalnosti, preporučuje se liječenje takvih bolesnika provoditi samo u specijaliziranim centrima.<sup>15,16</sup>

Praćenje bolesnika s gastrointestinalnim i bronhopulmonalnim neuroendokrinim neoplazmama nakon resekcije uključuje detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, pretrage slikovnim metodama te relevantne biokemijske pretrage, ovisno o predresekcijskim nalazima. Prema preporuci stručnog panela, u većine bolesnika s neuroendokrinim neoplazmama gastrointestinalnog trakta postoperativno praćenje uključuje procjenu simptoma i fizikalni pregled svaka tri do šest mjeseci tijekom prve godine, a potom svakih šest do dvanaest mjeseci, do ukupno deset godina.<sup>17</sup>

Bolesnike treba educirati o simptomima koji mogu upućivati na povrat ili reaktivaciju bolesti, kao što su gubitak tjelesne težine, bol, proljev i otežano disanje.<sup>1</sup> Intenzitet kontrola i praćenja ovisi i o stupnju diferenciranosti tumora. NET G1 i G2 potrebno je pratiti svaka četiri do šest mjeseci, a NET G3 svaka tri mjeseca.<sup>12,17-19</sup> U pojedinim specifičnim slučajevima, gdje se ne očekuje povrat bolesti (poput rektalnih tumora manjih od 1 cm), postoperativno praćenje nije standard.

Praćenje bolesnika uključuje biokemijske biljege te slikovne radiološke pretrage. Kromogranin A upotrebljava se kao tumorski biljeg, premda nije dijagnostički, a njegovo povišenje može biti povezano s povratom bolesti. Ako CgA nije povišen, NSE je alternativni biomarker, osobito u NEC-u.<sup>9</sup> Preporučuje se praćenje R0/R1 resekiranih neuroendokrinih tumora G1/G2 svaka tri do šest mjeseci CT-om ili MR-om i praćenje neuroendokrinih karcinoma (G3) svaka dva do tri mjeseca.<sup>12</sup> Prikaz somatostatinskih receptora (oktreotidna scintigrafija ili druge raspoložive metode) treba biti uključen u praćenje i preporučuje se nakon 18 do 24 mjeseca ako je ekspresija somatostatinskog receptora prethodno dokazana na tumorskim stanicama.<sup>12,17,18</sup>

PET-CT s <sup>18</sup>FDG ne preporučuje se u praćenju dobro diferenciranih tumora (NET G1 i G2), a oktrosken se ne preporučuje u praćenju i dijagnostici loše diferenciranih tumora (NEC, G3).<sup>12,20</sup> Ako je bolest progresivna i ako slikovni prikazi ne daju dovoljno informacija, preporučuje se rebiopsija jetrenih metastaza.<sup>12</sup>

### Neuroendokrine neoplazme – plan praćenja

1. anamneza i fizikalni pregled svaka tri do šest mjeseci prve godine, a potom svakih šest do dvanaest mjeseci do deset godina;
2. educirati bolesnike o važnosti prepoznavanja simptoma bolesti koji mogu upućivati na povrat ili reaktivaciju bolesti (gubitak tjelesne težine, bol, proljev, otežano disanje);
3. intenzitet kontrola i praćenja ovisi o stupnju diferenciranosti tumora: NET G1 i G2 valja pratiti svaka četiri do šest mjeseci, a NET G3 svaka tri mjeseca;

\* Popis koordinatora tematskih područja nalazi se u Dodatku 1.

\*\* Podjela prema razini dokaza nalazi se u Dodatku 2.

4. praćenje bolesnika uključuje specifične i nespecifične biokemijske biljege (standardne biokemijske pretrage, CgA, drugi specifični biljezi) te slikovne radiološke pretrage; preporučuje se praćenje R0/R1 resekiranih neuroendokrinih tumora (G1/G2) svaka tri do šest mjeseci CT-om ili MR-om i praćenje neuroendokrinih karcinoma (G3) svaka dva do tri mjeseca;
5. prikaz somatostatinskih receptora (oktrotidna scintigrafija ili druge raspoložive metode) treba biti uključen u praćenje bolesnika i preporučuje se nakon 18 do 24 mjeseca ako je poznata ekspresija somatostatinskog receptora prethodno dokazana na tumorskim stanicama;
6. ako CgA nije povišen, NSE je alternativni biomarker, osobito u NEC-u;
7. PET-CT s <sup>18</sup>FDG ne preporučuje se tijekom praćenja dobro diferenciranih tumora (NET G1 i G2), a oktreosken se ne preporučuje tijekom praćenja i dijagnostike loše diferenciranih tumora (NEC G3).

## LITERATURA

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC i sur. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61–72.
2. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(1):1–18.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A i sur. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–72.
4. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707–12.
5. Rindi G, Arnold R, Bosman RT i sur. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. U: Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (ur.): *Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC 2010;256–265.
6. Ahmed A, Turner G, King B i sur. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(3):885–94.
7. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19(10):1727–33.
8. Townsend A, Price T, Yeend S, Pittman K, Patterson K, Luke C. Metastatic carcinoid tumor: changing patterns of care over two decades. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(3):195–9.
9. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:33–8.
10. Sundin A, Vulliamme M-P, Katsas G, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):167–83. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077417>.
11. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):87–109.
12. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(2):169–88.
13. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L i sur. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501–13.
14. Yao JC, Shah MH, Ito T i sur. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–23.
15. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii124–30.
16. Barbieri F, Albertelli M, Grillo F i sur. Neuroendocrine tumors: insights into innovative therapeutic options and rational development of targeted therapies. *Drug Discov Today* 2014;19(4):458–68.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. Version 1.2015 ([www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).
18. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E i sur. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):74–87.
19. Caplin M, Sundin A, Nillson O i sur. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):88–97.
20. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16(3):978–85.

### Hepatocelularni karcinom – preporuke za praćenje

Hepatocelularni karcinom čini 3% svih tumora u muškaraca te 2% u žena. Vršak incidencije u sedmom je desetljeću života. Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2013. godini od hepatocelularnog karcinoma oboljele su 474 osobe. Od toga je 318 muškaraca i 156 žena. Incidencija je 15,4/100.000 muškaraca i 7/100.000 žena.<sup>1</sup>

U Hrvatskoj se u trenutku postavljanja dijagnoze dijagnosticira 18% hepatocelularnog karcinoma u lokaliziranom stadiju, oko 21% u lokalno uznapredovalom stadiju s prisutnim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima, oko 43% u stadiju diseminirane metastatske bolesti i oko 36% u nepoznatom stadiju.<sup>1</sup>

Dugotrajnu kontrolu bolesti omogućuje jedino radikalna resekcija tumora. Resekcija tumora parcijalnom hepatektomijom preporučuje se u 15 do 30% bolesnika. Ne preporučuje se neoadjuvantna i adjuvantna terapija.

Postoji velik rizik od lokalnog recidiva bolesti i novoga primarnog hepatocelularnog karcinoma u bolesnika, nakon što je napravljena potpuna resekcija. U 50 do 80% bolesnika pojaviti će se recidiv nakon resekcije, i to u roku od dvije godine. Rani recidiv ima lošiju prognozu i smanjuje petogodišnje preživljenje sa 70 na 30%.<sup>2</sup>

Cilj je praćenja bolesnika nakon radikalne resekcije jetre (R0) rano otkrivanje lokalnog recidiva bolesti, radi moguće rane intervencije (ponovne resekcije jetre, transplantacije ili neke od palijativnih lokoregionalnih metoda). Važno je praćenje i liječenje osnovne bolesti jetre, npr. varikoziteta jednjaka, što također negativno utječe na preživljenje. Praćenje se provodi svaka tri do šest mjeseci u prve dvije godine, potom svakih šest do dvanaest mjeseci.<sup>3</sup> Sastoji se od kombinacije slikovnih metoda i mjerenja razine serumskoga tumorskog biljega alfa-fetoproteina (AFP), jer zajedno omogućuju ranije otkrivanje recidiva bolesti, u odnosu prema samomu mjerenju AFP-a.<sup>4,5</sup>

Valjane slikovne metode jesu UZ abdomena, MSCT pojačan kontrastom ili MR abdomena, svakih šest mjeseci u prve dvije godine.<sup>6,7</sup> U slučaju izrazito morfološki promijenjene jetre (displastični i regeneratorni noduli), u debljih ljudi i u slučaju suspektnog recidiva bolesti utvrđenog UZ-om abdomena daje se prednost diferentnijim slikovnim metodama (MSCT-u i MR-u).

Izolirani tranzitorni porast AFP-a, koji ne prati i morfološki supstrat, ne znači i povrat bolesti, već može biti znak aktivne bolesti jetre. U takvom je slučaju potrebna kontrola AFP-a tijekom dva tjedna i kontrola slikovnom metodom.<sup>8</sup> FDG PET-CT koristan je tijekom praćenja bolesnika, osobito nakon lokoregionalnih terapijskih postupaka, odnosno u otkrivanju metastaza izvan jetre. CT i MR su manje osjetljivi od FDG PET-CT-a u tim indikacijama. Osjetljivost FDG PET-CT-a manja je u otkrivanju malih ili dobro diferenciranih tumora, smještenih u jetri.<sup>9,10</sup>

### Hepatocelularni karcinom – plan praćenja

1. anamneza i klinički pregled radi procjene simptoma i znakova bolesti svaka tri do šest mjeseci u prve dvije godine, potom svakih šest do dvanaest mjeseci;
2. obuhvatiti nutritivni i psihosocijalni status bolesnika, uz simptome i znakove;

3. educirati bolesnike o važnosti prepoznavanja simptoma bolesti, koji mogu upućivati na povrat ili diseminaciju bolesti (umor, slabost, gubitak apetita, gubitak težine, boli u trbuhu, žutilo kože i sluznica, tamna mokraća, svijetla stolica, svrbež kože, povećanje opsega trbuha);
4. provoditi praćenje kombinacijom slikovnih metoda i mjerenjem serumske razine AFP-a;
5. valjane slikovne metode jesu UZ abdomena, kontrastni CT abdomena ili kontrastni MR abdomena, svakih šest mjeseci u prve dvije godine;
6. izolirani tranzitorni porast AFP-a, koji ne prati i morfološki supstrat, ne znači nužno i povrat bolesti. Potrebne su kontrole AFP-a tijekom dva tjedna i kontrola slikovnom metodom;
7. uloga FDG PET-CT-a još nije jasno definirana tijekom praćenja bolesnika s hepatocelularnim karcinomom.

#### LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 37, Zagreb, 2014.
2. Kim RD, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Mekeel KL, Hemming AW. Consensus and controversy in the management of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2007;205(1):108–23.
3. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27(1):273–8.
4. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6(2):108–10.
5. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(5):553–9.
6. Chalasani N, Horlander JC, Said A i sur. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):2988–93.
7. Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1535–8.
8. Dusheiko GM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma, str. 395–7. U: Di Bisceglie AM, moderator. *Hepatocellular carcinoma*. *Ann Intern Med* 1988;108:390–401.
9. Hennedige T, Venkatesh SK. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging*. 2013;12: 530–47.
10. Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P i sur. Early diagnosis of recurrent hepatocellular carcinoma with 18F-FDG PET after radiofrequency ablation therapy. *Oncol Rep* 2007;18(6):1469–73.

#### Rak gušterače – preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, rak gušterače bio je u 2013. godini osmi zloćudni tumor prema učestalosti u muškaraca, a deveti u žena u Hrvatskoj. Čini 3% ukupnog broja novootkrivenih zloćudnih tumora. Od svih zloćudnih tumora gušterače 95% čine adenokarcinomi.<sup>1</sup>

U 2013. godini od raka gušterače oboljelo je 347 muškaraca i 341 žena. Samo je 14% otkriveno u stadiju lokalne bolesti, 22% s lokoregionalno proširenom bolešću, a 45% u već diseminiranoj metastatskoj bolesti.<sup>1</sup>

Radikalna kirurška resekcija jedina je kurativna metoda liječenja, koja je rezervirana za manji broj bolesnika s lokaliziranom bolesti. Većina se bolesnika liječi kemoterapijom zbog uznapredovale bolesti. Nakon radikalnoga kirurškog zahvata primjenjuje se adjuvantna kemoterapija šest mjeseci. Kemoradioterapija se preporučuje samo u kliničkim studijama. Neoadjuvantna kemoterapija ili kemoradioterapija preporučuju se bolesnicima s granično resektabilnom bolešću.<sup>2–5</sup>

Rak gušterače ima izrazito lošu prognozu. Rezultati studije na 480 bolesnika s R0-resekcijom pokazuju jednogodišnje preživljenje od 44%, a petogodišnje od 15%. Prema studiji EURO-CARE-4, jednogodišnje preživljenje u Europi

je od ~11% na Malti do 28,3% u Belgiji. Više od 95% oboljelih umre od ove bolesti.<sup>6</sup>

Nakon kirurške resekcije adenokarcinoma gušterače glavna je svrha praćenja bolesnika prepoznavanje lokalnog ili udaljenog recidiva bolesti.

Podaci o ulozi i načinu praćenja bolesnika nakon resekcije adenokarcinoma gušterače vrlo su ograničeni.<sup>2</sup>

Preporuke se temelje na konsenzusu kako ranija identifikacija bolesti može olakšati uključivanje bolesnika u klinička ispitivanja ili pridonijeti drugim oblicima liječenja.<sup>7–17</sup>

Panel stručnjaka za rak gušterače preporučuje anamnezu i fizikalni pregled za procjenu simptoma svaka tri do šest mjeseci tijekom dvije godine, a zatim jedanput na godinu.<sup>7,8,10,11,13,14</sup>

Određivanje tumorskog biljega CA19-9,<sup>7,9,13,15,17–19</sup> kao i kompjutorizirana tomografija abdomena (CT)<sup>3,4,6,9,10</sup> svaka tri do šest mjeseci tijekom dvije godine, nakon kirurške resekcije adenokarcinoma gušterače imaju kategoriju preporuke 2B, jer dostupni podaci nisu pokazali da ranije liječenje recidiva bolesti, nakon otkrivanja povećane razine tumorskog biljega CA 19-9 ili patološkog nalaza CT-a, u asimptomatskih ili simptomatskih bolesnika, daje bolje rezultate liječenja.<sup>7–12,14,15</sup>

Uloga pozitronske emisijske tomografije – kompjutorizirane tomografije (PET/CT) u dijagnozi, praćenju i određivanju stadija raka gušterače još je nejasna.<sup>7,20,21</sup>

Iako je PET/CT nešto osjetljiviji u otkrivanju metastatske bolesti u usporedbi sa standardnom kompjutoriziranom tomografijom (CT),<sup>22</sup> ne utječe na krajnji ishod bolesti (razina dokaza IIA).

PET/CT nije zamjena za kvalitetan CT poboljšan kontrastom iako se može smatrati dodatnom pretragom u bolesnika visokog rizika, kada je dvojbena odluka o resektabilnosti primarnog tumora (granično resektabilna bolest, povišene vrijednosti tumorskog biljega CA 19-9, veliki primarni tumor, povećani regionalni limfni čvorovi i pacijenti koji imaju simptome bolesti).<sup>7</sup>

#### Rak gušterače – plan praćenja

1. anamneza i klinički pregled radi procjene simptoma i znakova bolesti svaka tri do šest mjeseci u prve dvije godine, potom jedanput na godinu;
2. uz simptome i znakove bolesti obuhvatiti i nutritivni te psihosocijalni status bolesnika;
3. educirati bolesnike o važnosti prepoznavanja simptoma bolesti koji mogu upućivati na povrat ili diseminaciju bolesti (umor, slabost, gubitak apetita, gubitak težine, boli u trbuhu, žutilo kože i sluznica, tamna mokraća, svijetla stolica, svrbež kože, povećanje opsega trbuha);
4. napraviti laboratorijske pretrage koje uključuju i određivanje tumorskog biljega CA 19-9 svaka tri do šest mjeseci tijekom dvije godine, nakon kirurške resekcije tumora;
5. kompjutorizirana tomografija abdomena svaka tri do šest mjeseci tijekom dvije godine, nakon kirurške resekcije tumora;
6. PET/CT nije indiciran tijekom rutinskog praćenja bolesnika s rakom gušterače.

#### LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten br. 38, 2015.
2. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; *ESMO Guidelines Working Group*. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical

- Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii33–40.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H i sur. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200–10.
  4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C i sur. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(10):1073–81.
  5. Oettle H, Post S, Neuhaus P i sur. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267–77.
  6. De Angelic R, Francisci S, Gatta G, Sant M. EUROCARE. Dostupno na: <http://www.eurocare.it/Results/tabid/79/Default.aspx>.
  7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2015. Dostupno na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf).
  8. O'Reilly EM, Lowery MA. Postresection surveillance for pancreatic cancer performance status, imaging, and serum markers. *Cancer J* 18(6):609–13.
  9. Sheffield KM, Crowell KT, Lin Y-L, Djukom C, Goodwin JS, Riall TS. Surveillance of pancreatic cancer patients after surgical resection. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1670–7.
  10. Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi40–4.
  11. Furman MJ, Lambert LA, Sullivan ME, Whalen GF. Rational follow-up after curative cancer resection. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1130–3.
  12. Tzeng C-WD, Fleming JB, Lee JE i sur. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB (Oxford)* 2012;14(6):365–72.
  13. Tzeng C-WD, Abbott DE, Cantor SB i sur. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2197–203.
  14. Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, Ng S-C, Shah SA, Tseng JF. Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. *J Gastrointest Surg* 2012;16(1):121–8.
  15. Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med* 2011;364(21):2060–5.
  16. Armitage JO. Who benefits from surveillance imaging? *J Clin Oncol* 2012;30(21):2579–80.
  17. Sloan JA, Berk L, Roscoe J i sur. Integrating patient-reported outcomes into cancer symptom management clinical trials supported by the National Cancer Institute-sponsored clinical trials networks. *J Clin Oncol* 2007;25(32):5070–7.
  18. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW i sur. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008;54(8):e1–10.
  19. Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M i sur. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(10):1605–20.
  20. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CHJ. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(7):794–804.
  21. Wang Z, Chen J-Q, Liu J-L, Qin X-G, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(29):4808–17.
  22. Farma JM, Santillan AA, Melis M i sur. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2465–71.

### Rak žučnih vodova (žučni mjehur, intrahepatički i ekstrahepatički vodovi) – preporuke za praćenje

Rak žučnog mjehura oblik je raka hepatobilijarnog sustava koji je češći u žena. Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u Hrvatskoj je 2013. godine od raka žučnog mjehura oboljelo 256 osoba, od toga 157 žena i 99 muškaraca.<sup>1</sup> Nema izdvojenih podataka za rak žučnih vodova, jer su intrahepatički vodovi obuhvaćeni istom MKB-šifrom kao i primarni hepatocelularni karcinom. Prema podacima za 2013. godinu, njihova incidencija zajedno iznosi 474 slučaja na godinu. Češći su u muškaraca (318 muškaraca u odnosu prema 156 žena).<sup>1</sup>

Kirurška kompletna resekcija (R0) jedina je potencijalno kurativna metoda u liječenju raka žučnog mjehura i žučnih vodova, a transplantacija jetre u lokaliziranom intrahepatičkom kolangiokarcinomu.<sup>2,3</sup>

Prema rezultatima nekoliko provedenih studija (razina dokaza IB), u obzir dolaze i adjuvantna ili neoadjuvantna kemoterapija ili/i radioterapija.<sup>2,4,5</sup>

Rak žučnih vodova skupina je vrlo agresivnih tumora. Rezultati petogodišnjeg preživljenja su loši. Petogodišnje preživljenje u raku žučnog mjehura je od 5 do 10%, a petogodišnje preživljenje kolangiocelularnog karcinoma iznosi od 10 do 40%.

Nakon kirurške resekcije raka žučnog mjehura ili žučnih vodova (ekstrahepatičkih i intrahepatičkih), glavna je svrha praćenja bolesnika prepoznavanje lokalnog ili udaljenog recidiva bolesti.

Podaci o koristi od praćenja bolesnika nakon kirurške resekcije (i eventualnog adjuvantnog liječenja) raka žučnih vodova vrlo su ograničeni. Nema dokaza o tome da „agresivniji” pristup praćenju pridonosi produljenju preživljenja bolesnika.<sup>6</sup>

Stoga se preporučuje individualno izabrati najprikladniji način praćenja za svakoga pojedinog bolesnika. Praćenje treba uključivati detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, uz procjenu nutritivnog statusa bolesnika.

Uloga određivanja tumorskog biljega CA 19-9 u post-resekcijskom praćenju nije potvrđena, stoga se ne preporučuje njegovo rutinsko određivanje u asimptomatskih bolesnika.<sup>7–9</sup>

Vrsta i ritam provođenja slikovne obrade temelje se na individualnoj procjeni, što se najbolje postiže detaljnim razgovorom liječnika i bolesnika (razina dokaza IV).<sup>2,6</sup> Preporučuje se učiniti MSCT svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine (razina dokaza IV).<sup>6</sup>

Ako postoji klinička indikacija, mogu se učiniti dodatne pretrage <sup>18</sup>F-FDG PET-CT-om u selekcioniranoj podskupini bolesnika, kada se standardnim slikovnim pretragama ne može razriješiti dijagnostička dvojba (razina dokaza IV). Iako je PET-CT znatno osjetljiviji u otkrivanju udaljenih metastaza u odnosu prema MSCT-u (94,7% prema 63,2%), nema dokazanog utjecaja na krajnji ishod bolesti (razina dokaza II A).<sup>10</sup>

#### Rak žučnih vodova – plan praćenja

1. anamneza i klinički pregled radi procjene simptoma i znakova bolesti, prema rasporedu izravno dogovorenom u razgovoru s bolesnikom;
2. uz simptome i znakove obuhvatiti i nutritivni te psihosocijalni status bolesnika;
3. educirati bolesnike o važnosti prepoznavanja simptoma bolesti, koji mogu upućivati na povrat ili diseminaciju bolesti (umor, slabost, gubitak apetita, gubitak težine, boli u trbuhu, žutilo kože i sluznica, tamna mokraća, svijetla stolica, svrbež kože, povećanje opsega trbuha);
4. nema jasnog konsenzusa o učestalosti laboratorijskih pretraga u asimptomatskog bolesnika, stoga se dodaju kliničkom pregledu prema indikaciji;
5. potrebno je napraviti kompjutoriziranu tomografiju abdomena ili drugu prikladnu slikovnu metodu svakih šest mjeseci tijekom dvije godine, nakon kirurške resekcije karcinoma žučnih vodova;
6. PET-CT se preporučuje samo u slučaju kliničke indikacije, ali ne u asimptomatskih bolesnika kao rutinska metoda praćenja.

## LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, Zagreb, 2015.
2. *Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group*. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi40–4.
3. *Castaldo ET, Pinson CW*. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):98–103.
4. *Takada T, Amano H, Yasuda H i sur*. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95(8):1685–95.
5. *Schoppmeyer K, Mieth S, Wiedmann M i sur*. Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial. *Am J Clin Oncol* 2006;29(6):576–82.
6. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Hepatobiliary Cancers. Version 2.2015.
7. *Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW i sur*. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008;54(8):e1–10.
8. *Schmoll HJ, Van't Veer L, Vermorken J, Schrijvers D*. Handbook of Cancer Diagnosis and Treatment Evaluation. Informa Healthcare New York, 2009;13–20.
9. *Trapè J, Filella X, Alsina-Donadeu M i sur*. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(10):1605–20.
10. *Lee SW, Kim HJ, Park JH i sur*. Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010;45(5):560–6.

**Popis sijela tumora  
za koja su priredene preporuke HDIO-a**

Kliničke preporuke HDIO-a namijenjene liječniku PZZ-a o praćenju onkološkog bolesnika nakon dijagnoze, odnosno liječenju maligne bolesti, formirane su za praćenje bolesnika s rakom bubrega, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre i debelog crijeva, s malignim melanomom, rakom mokraćnog mjehura, NEN-om, planocelularnim rakom glave i vrata, rakom pluća, prostate, završnog crijeva, sa sarkomom, tumorima središnjega živčanog sustava, rakom testisa, rakom tijela maternice, vrata maternice, rakom želuca i tumorima žučnih vodova.

**DODATAK 1  
– Popis koordinatora tematskih područja**

Rak bubrega – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb  
Rak dojke – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice  
Rak gušterače – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, KBC Zagreb

Rak jajnika – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice  
Rak jednjaka – prim. dr. sc. Darko Županc, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice  
Rak kolona – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore  
Melanom – prim. Davorin Herceg, KBC Zagreb  
Rak mokraćnog mjehura – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb  
NET/NEC – prof. dr. sc. Damir Vrbanec, KBC Zagreb  
Planocelularni karcinom glave i vrata – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice  
Rak pluća – prof. dr. sc. Branka Čučević, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb  
Rak prostate – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb  
Rak rektuma – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice  
Sarkomi – prim. Davorin Herceg, KBC Zagreb  
Zloćudni tumori središnjega živčanog sustava – prim. Davorin Herceg, KBC Zagreb  
Rak tijela i vrata maternice – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice  
Rak žučnih vodova – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, KBC Zagreb  
Rak želuca – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka  
Rak jetre – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka  
Rak testisa – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb

**DODATAK 2  
– Razine dokaza**

- IA Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
- IB Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
- IIA Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
- IIB Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
- III Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili studija parova (engl. *case control study*)
- IV Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje



*Poštovani čitatelji, dragi kolege!*

Veliko nam je zadovoljstvo upoznati Vas s mogućnosti da prvih 50 godišta Liječničkog vjesnika od 1877. do 1949. godine pročitate u elektroničkom obliku na web adresi: [www.hlz.hr](http://www.hlz.hr).

*Urednički odbor LV-a*