

PRAĆENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a

IV. dio: planocelularni rak glave i vrata, rak jednjaka, rak želuca, rak debelog i završnog crijeva

CANCER PATIENTS FOLLOW-UP
– CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES
Part IV: planocellular head and neck cancer, oesophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer

Autori u ime HDIO-a: TAJANA SILOVSKI, STJEPKO PLEŠTINA, BORISLAV BELEV,
RENATA DOBRILA DINTINJANA, SVEN KURBEL, DARKO ŽUPANC, DANKO VELEMIR VRDOLJAK,
MATE ŠKEGRO, MARINA VIDOVIĆ, ROBERT ŠEPAROVIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Tumori glave i vrata – dijagnoza, liječenje, patologija; Planocelularni karcinom – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori jednjaka – dijagnoza, liječenje, patologija; Želučano-jednjački spoj – patologija; Želučani tumori – dijagnoza, liječenje, patologija; Kolorektalni tumori – dijagnoza, liječenje, patologija; Smjernice – standardi; Onkologija – standardi; Hrvatska; Studije praćenja

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 većina preporuka za praćenje nije temeljena 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 planocelularnim rakom glave i vrata, rakom jednjaka, rakom želuca te rakom debelog i završnog crijeva.

Descriptotrs: Head and neck neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma, squamous cell – diagnosis, pathology, therapy; Esophageal neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Esophagogastric junction – pathology; Stomach neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Colorectal neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic – standards; Medical oncology – standards; Croatia; Follow-up studies

Summary. 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 being based on prospective studies, yet on the expert's opinion of a precise oncological center 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 follow-up of oncological patients after primary treatment, in patients with planocellular head and neck cancer, oesophageal cancer, gastric cancer and colorectal cancer.

Liječ Vjesn 2017;139:12–17

Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) oboljeva više od 20.000 ljudi na godinu, a više od 13.000 umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti, iza bolesti srca i krvnih žila. Otkriva se sve češće u ranijim stadijima, a 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 antineoplastična terapija) učestalost povrata bolesti najveća 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 HDIO donio preporuke radi prevladavanja navedenih problema, definiranja skupine bolesnika koja će imati korist 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

* **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (dr. sc. Tajana Silovski, dr. med.; prim. dr. sc. Darko Županc, dr. med.; dr. sc. Danko Velemir Vrdoljak, dr. med.; prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.; doc. dr. sc. Borislav Belev, dr. med.; prof. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.; Marina Vidović, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Sven Kurbel, 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 12. rujna 2016., prihvaćeno 19. rujna 2016.

na praćenje nakon završenoga primarnog antineoplastičnog liječenja. Sve navedene preporuke razine su dokaza 2A ako nije drugačije navedeno. Za liječenje i praćenje bolesnika s metastatskom bolesti, kao i zbrinjavanje nuspojava onkološkog liječenja, uglavnom je mjerodavan onkolog.

Metodologija

U izradi preporuka sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja* koji su izabrali odgovarajuću, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući *National Cancer Comprehensive Network – NCCN* – i *European Society of Medical Oncology – smjernice ESMO-a*. Popis literature prosljeđen je elektronskom 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 elektronskom 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 njihova rada) za svaku pojedinu tvrdnju i povratno odgovore elektronskom 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.

Planocelularni rak glave i vrata – preporuke za praćenje

Prema podacima Registra za rak, u 2013. godini od raka glave i vrata oboljelo je 739 muškaraca (što čini 7% svih malignoma u muškaraca) te 143 žene, a to je 1% svih malignoma u žena. Od raka grkljana preminulo je 170 muškaraca.¹ Bolest se najčešće dijagnosticira u lokoregionalnom stadiju. Stadij planocelularnog raka glave i vrata u svakodnevnom se radu najčešće određuju prema klasifikaciji *American Joint Committee of Cancer – AJCC*.

Liječenje tumora glave i vrata može biti operacijsko, radioterapijsko (RT), kemoterapijsko (KT) ili kombinacija navedenih oblika liječenja. Daljnje praćenje bolesnika nakon završetka liječenja, bilo da se radi o lokalno i/ili regionalno operabilnoj ili inoperabilnoj bolesti, potrebno je radi otkrivanja povrata ili reaktivacije postojeće bolesti.²⁻⁵ Oni mogu biti dijagnosticirani klinički ili slikovnim metodama.

Primjena FDG-PET/CT-a, na prijedlog multidisciplinarnog tima, opravdana je u pojedinim slučajevima nejasnoća ili procjene odgovora na provedeno radioterapijsko i/ili kemoradioterapijsko liječenje te nije dio rutinskog praćenja.

Jednogodišnje preživljenje u bolesnika s planocelularnim rakom glave i vrata iznosi 72%, a petogodišnje 42%. Cilj je praćenja rano otkrivanje potencijalno izlječivoga lokalnog povrata bolesti ili drugoga primarnog raka.⁶ U 20 – 25% bolesnika u kojih je provedeno zračenje vrata uočena je povišena razina tirotrpnog hormona – TSH (razina dokaza IIB), stoga se preporučuje provjeriti razinu TSH u prvoj, drugoj i petoj godini nakon završetka liječenja.^{7,8}

Planocelularni rak glave i vrata – plan praćenja:

1. Potrebno je poticati bolesnike da prestanu s pušenjem i konzumacijom alkohola te se aktivno uključe u proces glasovne rehabilitacije i rehabilitacije gutanja.

2. Procjena simptoma (promuklost, kašalj, hemoptize, iskašljavanje, pojava čvora na vratu) i fizikalni pregled svaki 1 – 3 mjeseca tijekom prve godine, 2 – 6 mjeseci tijekom druge godine, 4 – 8 mjeseci od treće do pete godine te potom jedanput na godinu.

3. Ako postoji klinička indikacija, može se učiniti dodatna slikovna obrada (rendgenogram srca i pluća, CT glave i vrata).

4. U slučaju nejasnoća, a na prijedlog multidisciplinarnog tima, opravdana je primjena FDG-PET/CT-a, osobito nakon provedenoga kombiniranog liječenja (KT i RT).

5. U bolesnika u kojih je provedena RT vrata treba provjeriti razinu TSH u prvoj, drugoj i petoj godini.

LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, 2015.
2. *Bjordal K, Hammertid E, Ahlner-Elmqvist M i sur.* Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999;17(3):1008–19.
3. *Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83.
4. *Hall SF, Groome PA, Rothwell D.* The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000;22(4):317–22.
5. *Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR.* Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(9):1079–85.
6. *Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L i sur.* Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 62(6):400–22.
7. *Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P i sur.* Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):599–604.
8. *Grégoire V, Lefebvre J-L, Licita L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group.* Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v184–6.

Rak jednjaka i gastroezofagealnog spoja – preporuke za praćenje

Rak jednjaka šesti je po učestalosti uzrok smrti od raka u svijetu i češće se javlja u muškaraca.¹ Histološki se klasificira kao planocelularni karcinom ili adenokarcinom.² Posljednjih godina raste učestalost adenokarcinoma, koji je uglavnom lokaliziran u distalnim dijelovima jednjaka i u području gastroezofagealnog prijelaza.

Prema podacima Hrvatskog registra za rak za 2013. godinu, broj novooboljelih od raka jednjaka iznosio je 189. Incidencija raka jednjaka bila je 4,4/100.000, u muškaraca je incidencija bila 7,3/100.000, a u žena 1,8/100.000. U Hrvatskoj se oko 20% slučajeva raka jednjaka dijagnosticira u lokaliziranom stadiju. Oko 27% slučajeva raka jednjaka dijagnosticira se u lokalno uznapredovalom stadiju, s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima. Oko 17% slučajeva raka jednjaka dijagnosticira se u stadiju diseminirane bolesti. U čak oko 43% slučajeva raka jednjaka u Hrvatskoj, u trenutku postavljanja dijagnoze stadij bolesti je nepoznat.³

Većina (~90%) povrata bolesti događa se u prve dvije godine nakon dovršenja lokalne terapije, međutim, katkad se lječivi povrti bolesti mogu javiti i više od pet godina nakon provedenoga lokalnog liječenja. U bolesnika s dugim preživljenjem, s obzirom na specifičnost etiologije tumora, treba voditi računa o pojavi metakronih zloćudnih tumora (drugi rak u ostatnom dijelu jednjaka ili pojava histološki

* Popis koordinatora tematskih područja nalazi se u Dodatku 1.

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

istovrsnog tumora u drugim organima – npr. pluća, glava i vrat).⁴

Rak jednjaka liječi se endoskopskom ablacijom/resekcijom, ezofagektomijom i kemoradioterapijom.

Potpuno odstranjena bolest stadija Tis (displazija visokog stupnja ograničena na sluznicu, koja ne probija bazalnu membranu) i T1a (tumor invadira laminu propriju i mišićni sloj sluznice), N0 ima prognozu poput zdrave populacije. Bolest stadija T1b (prodor tumora u submukozu – podsluznicu) nema tako dobru prognozu.^{5–11}

Nakon provedenoga bimodalnog liječenja (kemoradioterapijom) stadija II i III bolesti česti su lokoregionalni recidivi. Endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava vrlo je važna u praćenju ovih bolesnika. Većina povrata bolesti (95%) događa se u prva 24 mjeseca, stoga se praćenje ovih bolesnika preporučuje tijekom barem dvije godine.¹²

Nakon provedenoga trimodalnog liječenja (kemoradioterapijom i kirurškim zahvatom) stadija II i III bolesti, lokalni recidivi nisu uobičajeni, stoga endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava nije dio standardnog praćenja. Rizik i stopa povrata bolesti koreliraju s patološkim stadijem, koji je određen nakon kirurškog zahvata – bolesnici čija bolest nije dobro odgovorila na primjenu prijeoperacijske kemoradioterapije i imaju znatan volumen ostatne bolesti, imaju višu stopu ranih povrata bolesti u odnosu prema bolesnicima čija je bolest na primjenu prijeoperacijske kemoradioterapije odgovorila kompletnim patološkim odgovorom, a koji posljedično imaju nisku stopu povrata bolesti. Oko 90% povrata bolesti događa se u 36 mjeseci od provedenoga kirurškog zahvata, stoga se preporučuje praćenje ovih bolesnika tijekom barem 36 mjeseci.^{13–15}

Prema mjerodavnim svjetskim smjernicama nema ujednačenog stava o načinu praćenja bolesnika nakon završenog liječenja.^{4,16}

Na temelju literaturnih podataka redovito praćenje ima smisla samo u bolesnika dobrog općeg stanja, koji bi mogli biti kandidati za naknadnu ranu primjenu potencijalno kurativnoga kirurškog zahvata. U ostalih bolesnika nema dokaza da redovito praćenje nakon inicijalne terapije utječe na ishod.

Primjena PET/CT-a jednakovrijedna je metoda CT-u s kontrastom, a radi se samo u strogo definiranim indikacijama, na preporuku multidisciplinarnog tima.¹³

Tijekom praćenja treba se koncentrirati na simptome, prehranu i psihosocijalnu potporu.⁴

Rak jednjaka i gastroezofagealnog spoja – plan praćenja

1. Anamneza (pitanje nedostatka apetita, gubitak tjelesne mase, otežanoga gutanja, promuklosti, kašlja) i klinički pregled (pitanje povećanih limfnih čvorova, promijenjenog auskultacijskog nalaza nad plućima, povećanih trbušnih organa) preporučuje se svaka tri do šest mjeseci u prve dvije godine, svakih 6 – 12 mjeseci treću do petu godinu, potom jedanput na godinu.

2. U slučaju pojave simptoma preporučuje se bolesnika uputiti bolničkom specijalistu, koji će potom indicirati potrebnu dijagnostičku obradu (kompletnu laboratorijsku obradu, endoskopiju gornjeg dijela probavnog sustava s biopsijom, kao i slikovne pretrage).

3. Bolesnike izrazito dobrog općeg stanja, koji bi mogli podnijeti naknadni radikalni kirurški zahvat radi izlječenja trebaju pratiti bolnički specijalisti, ovisno o stadiju bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze i provedenom liječenju:

- endoskopijom gornjeg dijela probavnog sustava periodično (od svaka tri mjeseca do svake dvije godine, tijekom tri do pet godina)
- CT toraksa, abdomena i zdjelice s kontrastom, periodično (od svaka četiri mjeseca do jedanput na godinu, tijekom tri do pet godina)
- PET/CT nije dio rutinskog praćenja, već se preporučuje samo u strogim indikacijama, prema preporuci multidisciplinarnog tima
- tumorski biljezi nemaju ulogu u rutinskom praćenju.

LITERATURA

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61(2):69–90.
- Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17(1):38–44.
- Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, 2015.
- Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi51–6.
- Katada C, Muto M, Manabe T, Ohtsu A, Yoshida S. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc* 2005;61(2):219–25.
- Haidry RJ, Butt MA, Dunn J i sur. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: outcomes from United Kingdom registry. *World J Gastroenterol* 2013;19(36):6011–9.
- Perry KA, Walker JP, Salazar M, Sazo A, Hazej JW, Melvin WS. Endoscopic management of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: experience in a large academic medical center. *Surg Endosc* 2014;28(3):777–82.
- Yasuda K, Choi SE, Nishioka NS i sur. Incidence and predictors of adenocarcinoma following endoscopic ablation of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2014;59(7):1560–6.
- Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE i sur. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(11):1840–7.e1.
- Manner H, Rabenstein T, Pech O i sur. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014;46(1):6–12.
- Pech O, May A, Manner H i sur. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146(3):652–60.e1.
- Sudo K, Xiao L, Wadhwa R i sur. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3400–5.
- Dorth JA, Pura JA, Paltia M i sur. Patterns of recurrence after trimodality therapy for esophageal cancer. *Cancer* 2014 Jul 15;120(14):2099–105.
- Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB i sur. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014;32(5):385–91.
- Sudo K, Taketa T, Correa AM i sur. Locoregional failure rate after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma and the outcomes of salvage strategies. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4306–10.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2015.

Rak želuca – preporuke za praćenje

Rak želuca u muškaraca čini 5%, a u žena 4% svih tumora, s najvećom incidencijom u sedmom desetljeću života.

Prema podacima Hrvatskog registra za rak za 2013. godinu, broj novooboljelih od raka želuca iznosio je 908 (515 muškaraca i 393 žene). Broj umrlih iznosio je 849 (492 muškarca i 357 žena). Incidencija raka želuca bila je 21,2/100.000 (24,9/100.000 u muškaraca i 17,7/100.000 u žena).

U Hrvatskoj se oko 19% slučajeva raka želuca dijagnosticira u lokaliziranom stadiju, 31% slučajeva u stadiju lokalno uznapredovale bolesti s prisutnim metastazama u regionalne limfne čvorove, a oko 30% slučajeva u stadiju diseminirane, metastatske bolesti, dok je u trećine slučajeva

(~33%) nepoznat stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze.¹

Kirurško odstranjenje tumora jedini je potencijalno kurtivan modalitet liječenja. Nakon kirurške resekcije petogodišnje preživljenje bolesnika sa stadijem II iznosi 30 – 50%, dok je preživljenje bolesnika sa stadijem III bolesti 10 – 25%. S obzirom na česti povrat bolesti (lokalni ili udaljeni) nakon provedenoga kirurškog zahvata, u većine se bolesnika primjenjuje dodatno kemoradioterapijsko liječenje. Nema dokaza da rutinsko praćenje nakon radikalne resekcije utječe na preživljenje, čak i kad se recidiv bolesti rano otkrije.²⁻⁵ Međutim, redovitim praćenjem bolesnika može se ranije utvrditi povrat bolesti i pristupiti liječenju radi poboljšanja kvalitete života.⁶⁻⁸

U bolesnika koji su liječeni zbog raka želuca endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava tijekom praćenja povećava vjerojatnost ranog otkrivanja i uspješnog endoskopskog zbrinjavanja novonastalih neoplazma želuca. Učinkovitost endoskopije gornjeg dijela probavnog sustava podjednaka je i kad se radi jedanput na godinu, kao i svake dvije ili svake tri godine.⁹

Rak želuca – plan praćenja

1. Anamneza (pitanje nedostatka apetita, gubitka tjelesne mase, pritiska u gornjem dijelu trbuha, rane sitosti, umora) i fizikalni pregled (pitanje povećanih limfnih čvorova, promijenjenog auskultacijskog nalaza nad plućima, povećanih trbušnih organa) preporučuju se svaka tri do šest mjeseci u prve dvije godine nakon postavljanja dijagnoze, potom svakih 6 – 12 mjeseci sljedeće tri godine.

2. Kompletna laboratorijska obrada, slikovna dijagnostika i endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava rade se ovisno o kliničkoj indikaciji.

3. Periodična laboratorijska obrada radi ranog otkrivanja deficita vitamina B12 i željeza u bolesnika liječenih radikalnim kirurškim zahvatom te provođenje nadomjesne terapije.

4. Endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava može se razmotriti svake dvije godine.

5. Slikovna dijagnostika (CT) može se razmotriti svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine.

6. Edukacija o pravilnoj prehrani, nutritivna potpora u slučaju nutritivnog rizika nakon provedenog onkološkog liječenja.

LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, 2015.
2. *Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM i sur*: Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449–72.
3. *Baiocchi GL, D'Ugo D, Coit D i sur*: Follow-up after gastrectomy for cancer. The Charter Scaligero Consensus Conference. *Gastr Cancer* 2016; 19(1):15–20.
4. *D'Ugo D, Biondi A, Tufo A, Persiani R*. Follow-up: the evidence. *Dig Surg* 2013;30(2):159–68.
5. *Waddell T, Verheij M, Allum W i sur*. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi57–63.
6. *Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K*. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 1993;72(11):3174–8.
7. *Kodera Y, Ito S, Yamamura Y i sur*. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):898–902.
8. *Böhner H, Zimmer T, Hopfenmüller W, Berger G, Buhr HJ*. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer-is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology* 47(35):1489–94.
9. *Park CH, Kim EH, Chung H, Lee H, Park JC, Shin SK i sur*. The optimal endoscopic screening interval for detecting early gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2014 Aug;80(2):253–9.

Rak debelog i završnog crijeva – preporuke za praćenje

Rak debelog i završnog crijeva u muškaraca čini 17%, a u žena 13% svih tumora, uz porast incidencije s porastom životne dobi.

Prema podacima Hrvatskog registra za rak za 2013. godinu, broj novooboljelih od raka debelog crijeva iznosio je 1819, dok je ukupni broj novooboljelih od raka završnog crijeva iznosio 1198. Istodobno je od raka debelog crijeva umro ukupno 1461 oboljeli, a od raka završnog crijeva njih 736. Incidencija raka debelog crijeva bila je 43,7/100.000, dok je incidencija raka završnog crijeva bila 21,9/100.000. U Hrvatskoj se oko 22% slučajeva raka debelog crijeva i 28% slučajeva raka završnog crijeva dijagnosticira u lokaliziranom stadiju. Oko 36% slučajeva raka debelog crijeva i oko 34% slučajeva raka završnog crijeva dijagnosticira se u lokalno uznapredovalom stadiju, s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima. U oko 21% slučajeva raka debelog crijeva i oko 17% slučajeva raka završnog crijeva dijagnoza se postavlja u stadiju diseminirane, metastatske bolesti. U oko 25% slučajeva raka debelog i završnog crijeva u trenutku postavljanja dijagnoze stadij bolesti je nepoznat.¹

Petogodišnje preživljenje bolesnika s rakom debelog crijeva stadija I bolesti je 85 – 95%, a kod stadija II 60 – 80%. Petogodišnje preživljenje bolesnika s lokalno uznapredovalim stadijem III bolesti, s pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima, iznosi 30 – 60% (IIB).²

Unatoč primjeni optimalnog liječenja (primjeren kirurški zahvat s primjenom adjuvantne onkološke terapije ili bez nje) u 30 – 50% bolesnika doći će do povrata bolesti, a većina će bolesnika od toga i umrijeti.

Bolesnike s visokorizičnim stadijem II i III raka debelog i završnog crijeva te sa stadijem IV, kod kojih je bolest potpuno kirurški odstranjena, treba pažljivo pratiti.

Rano prepoznavanje povrata bolesti glavni je cilj praćenja bolesnika nakon primarnog onkološkog liječenja kako bi se izdvojila skupina bolesnika s potencijalno resektabilnim tumorom i time omogućilo izlječenje ili dugotrajna kontrola bolesti. Primjenom intenzivnog praćenja dokazano je produženje sveukupnog preživljenja za 7 – 13% (IA).³ Produljenje preživljenja pripisuje se ranijem otkrivanju povrata bolesti, osobito višoj stopi otkrivanja lokoregionalno ograničenog povrata bolesti i operabilnih jetrenih metastaza.

Nedavno objavljena analiza na više od 20.000 bolesnika s ranim rakom debelog crijeva pokazala je da će se 82% povrata bolesti kod stadija III i 74% povrata bolesti kod stadija II dogoditi u prve tri godine od postavljanja dijagnoze.⁴

Postoji određena razina dokaza da redovito praćenje nakon uspješnog liječenja poboljšava ishod i u bolesnika s rakom završnog crijeva iako točne preporuke za praćenje nisu do kraja definirane (IA).⁵

Populacijske studije pokazale su da je intenzivno praćenje nakon završetka primarnog liječenja u vezi s višom stopom resektabilnih lokalnih povrata bolesti ili metastaza te duljim sveukupnim preživljenjem.⁶

Dokazano je da u praćenju bolesnika s rakom debelog crijeva, koji su dovoljno dobrog općeg stanja da bi mogli podnijeti opsežne kirurške zahvate, ima smisla periodično određivati vrijednost CEA, budući da to povećava stopu kurativnih kirurških zahvata. Također, primjena kombinacije slikovnih metoda (CT/MR/CEUS – ultrazvuk s kontrastom) i određivanja vrijednosti CEA nije pokazala prednost u odnosu prema određivanju samo vrijednosti tumorskog biljega.⁷⁻¹⁵

Rak debelog i završnog crijeva – plan praćenja:

1. Ponavljana i učestala edukacija bolesnika o simptomima zbog kojih bi se trebali javiti liječniku (pojava promjena u načinu pražnjenja stolice, pojava krvi u stolici, lokalizirana koštana bol, dispneja i kašalj, umor, abdominalni simptomi, gubitak apetita i tjelesne mase).

2. Anamneza i klinički pregled preporučuju se svaka tri do šest mjeseci, ovisno o stadiju bolesti (češće u bolesnika s inicijalnim stadijem IV bolesti – nakon kompletne resekcije udaljenih metastaza, stadijem III – pozitivni regionalni limfni čvorovi te s visokorizičnim stadijem II bolesti – limfatična i/ili venska invazija, slabo diferencirani tumori) tijekom prve tri godine, a potom svakih šest mjeseci tijekom četvrte i pete godine praćenja (IB).

3. Određivanje vrijednosti CEA ima smisla samo u bolesnika koji su u dobroj kondiciji i mogli bi u budućnosti podnijeti agresivni kirurški zahvat radi potpunog odstranjenja lokoregionalnog ili udaljenog povrata bolesti. Vrijednost CEA treba određivati svaka tri do šest mjeseci tijekom prve tri godine praćenja, potom svakih šest mjeseci tijekom četvrte i pete godine praćenja. Kod raka završnog crijeva CEA se određuje kod T2 i većih tumora.

4. Kod raka debelog crijeva CT toraksa i abdomena treba ponavljati svakih 6 do 12 mjeseci tijekom prve tri godine nakon postavljanja dijagnoze, osobito u visokorizičnih bolesnika (inicijalni stadij IV bolesti – nakon kompletne resekcije udaljenih metastaza, stadij III – pozitivni regionalni limfni čvorovi te s visokorizičnim stadijem II bolesti – limfatična i/ili venska invazija, slabo diferencirani tumori), potom jedanput na godinu do ukupno pet godina praćenja.

5. Kod raka završnog crijeva CT toraksa, abdomena i zdjelice treba ponavljati jedanput na godinu tijekom prvih pet godina nakon postavljanja dijagnoze, osobito u visokorizičnih bolesnika (limfatična i/ili venska invazija, slabo diferencirani tumori).

6. Kolonoskopiju treba napraviti u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze, a ako je bolesnik operiran u hitnoći, bez preoperativne kolonoskopije, treba ju ponoviti u tri do šest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze.

7. Ako se nađu polipi, osobito uznapredovali (vilozni polip, polip > 1 cm, displazija visokoga gradusa), kolonoskopiju treba ponoviti za godinu dana, ako je nalaz kolonoskopije uredan, treba ju ponavljati svake tri do pet godina, tražeći metakrone polipe i rak (IA).

8. CT abdomena i zdjelice se može zamijeniti MR-om abdomena i zdjelice.

9. PET/CT nije dio standardnog praćenja bolesnika s rakom debelog i završnog crijeva.

10. Druge rutinske laboratorijske i radiološke pretrage nemaju dokazanu kliničku korist i treba ih ograničiti samo na simptomatske bolesnike (IB).

LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, 2015.
2. *Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW i sur*. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol* 2008; 26(3):380–5.
3. *Jeffery M, Hickey BE, Hider PN*. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002200.
4. *Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G i sur*. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4569–74.
5. *Baca B, Beart RW, Etzioni DA*. Surveillance after colorectal cancer resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2011;54(8):1036–48.
6. *Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM*. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16(5):756–61.

7. *Primrose JN, Perera R, Gray A i sur*. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(3):263–70.
8. *Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E i sur*. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized „CEAwatch” trial. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(9):1188–96.
9. *Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD i sur*. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi64–72.
10. *Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group*. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi81–8.
11. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer* 2.2016.
12. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer* 2.2016.
13. *Chau I, Allen MJ, Cunningham D i sur*. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1420–9.
14. *Rex DK, Kahi CJ, Levin B i sur*. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 56(3):160–7; quiz 185–6.
15. *Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA i sur*. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3671–6.

Popis sijela tumora za koja su priredene preporuke HDIO-a

Kliničke preporuke HDIO-a namijenjene liječniku PZZ-a a u vezi s praćenjem onkološkog bolesnika nakon dijagnoze, odnosno liječenja maligne bolesti, formirane su za praćenje bolesnika s rakom bubrega, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre, debelog crijeva s malignim melanomom, rakom mokraćnog mjehura, NEN-om, planocelularnim rakom glave i vrata, rakom pluća, prostate, završnog crijeva, 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 Gnjiđić, 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. dr. sc. Davorin Herceg, KBC Zagreb
 Rak mokraćnog mjehura – dr. Milena Gnjiđić, KBC Zagreb
 NET/NEC – prof. dr. sc. Damir Vrbanc, 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, KBC Zagreb
 Rak prostate – dr. Milena Gnjiđić, 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. dr. sc. 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 prikaza bolesnika
 IV Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

PRAĆENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a V. dio: melanom, sarkomi, tumori središnjega živčanog sustava, rak pluća

CANCER PATIENTS FOLLOW-UP – CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES Part V: melanoma, sarcomas, central nerve system tumors, lung cancer

Autori uime HDIO-a: DAVORIN HERCEG, MARKO JAKOPOVIĆ, NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, MIROSLAV SAMARŽIJA, BRANKA ČUČEVIĆ, DAVOR MIJATOVIĆ, IGOR NIKOLIĆ, DRAGAN TRIVANOVIĆ, ROBERT ŠEPAROVIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Melanom – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori kože – dijagnoza, patologija, liječenje; Sarkom – dijagnoza, patologija, liječenje; Mekotkivni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Gastrointestinalni stromalni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Koštani tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori središnjeg živčanog sustava – dijagnoza, patologija, liječenje; Plućni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Karcinom pluća nemalih stanica – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice – standardi; Onkologija – standardi; Hrvatska; Studije praćenja

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 većina preporuka za praćenje nije temeljena 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 melanomom, sarkomima, tumorima središnjega živčanog sustava te rakom pluća.

Descriptors: Melanoma – diagnosis, pathology, therapy; Skin neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Sarcoma – diagnosis, pathology, therapy; Soft tissue neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Gastrointestinal stromal tumors – diagnosis, pathology, therapy; Bone neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Central nervous system neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Lung neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma, non-small-cell lung – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic – standards; Medical oncology – standards; Croatia; Follow-up studies

Summary: 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 being based on prospective studies, yet on the expert's

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Davorin Herceg, dr. med.; doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Mijatović, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBZ Zagreb** (doc. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.; akademik Miroslav Samaržija, dr. med.; prof. dr. sc. Branka Čučević, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (Igor Nikolić, dr. med.), **OB Pula** (Dragan

Trivanović, dr. med.), **Klinika za tumore KBC-a Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.)

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

Primljeno 12. rujna 2016., prihvaćeno 19. rujna 2016.