

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

1. Dio: rak dojke, rak tijela maternice, rak vrata maternice, rak jajnika

CANCER PATIENTS FOLLOW-UP - CROATIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES

Part I: breast cancer, uterine cancer, cervical cancer, ovarian cancer

Autori ispred HDIO: Robert Šeparović¹, Tajana Silovski¹, Natalija Dedić Plavetić², Alan Šerman³, Filip Grubišić Čabo⁴, Iva Kardum Fucak⁵, Dragan Trivanović⁶, Ana Tečić Vuger¹, Damir Vrbanc²

Ustanove: ¹Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice, ²KBC Zagreb, ³KB Sveti Duh, ⁴OB Šibenik, ⁵OB Koprivnica, ⁶OB Pula

Adresa za dopisivanje:
prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.
Klinika za onkologiju, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Deskriptori: rak, praćenje, smjernica, preporuke, onkologija

Sažetak: liječenje onkoloških bolesnika mora biti temeljeno na multidisciplinarnom pristupu, a provodi se u specijaliziranim onkološkim centrima. Po završetku specifičnog onkološkog liječenja daljnje praćenje uglavnom provode onkolozi, ali je uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ) sve značajnija i potrebno ju je jasno definirati. Trenutno 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, po završetku primarnog liječenja.

Descriptors: cancer, follow-up, guideline, recommendation, oncology

Summary: treatment of oncological patients must be based upon multidisciplinary approach, and takes place in specialized oncological centers. By the end of 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 is 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 standardise and rationalise the diagnostic procedures' algorithm in follow –up of oncological patients after primary treatment.

Uvod

Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) godišnje obolijeva više od 20 000 ljudi, a više od 13 000 umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti, iza bolesti srca i krvnih žila. Rak se sve češće otkriva u ranijim stadijima, terapijske mogućnosti su 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 postoji i izostanak odgovarajuće komunikacije s bolničkim onkologom. Onkološki bolesnik se stoga na neki način stigmatizira, usmjerava samo na brigu onkologu, što je olakšano činjenicom da se bolesnici osjećaju sigurnije, ako se prate kod onkologa. Po provedenom onkološkom liječenju (kirurgija, zračenje, sustavna antineoplastična terapija) učestalost povrata bolesti najčešća 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 od strane 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 nastanka komplikacija, smanjuje broj radnih sati radno sposobnih preživjelih bolesnika i značajno povećava troškove zdravstvenog sustava. Stoga je HDIO donijelo preporuke s ciljem 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 na praćenje nakon završenog primarnog antineoplastičnog liječenja. Sve navedene preporuke su razine dokaza 2A, ukoliko nije drugačije navedeno. Liječenje i praćenje bolesnika s metastatskom bolesti, kao i zbrinjavanje nuspojava onkološkog liječenja, uglavnom je u nadležnosti onkologa.

Metodologija

U izradi preporuka sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja¹ koji su izabrali odgovarajuću, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) i *European Society of Medical Oncology* (ESMO) smjernice. Popis literature proslijeđen je elektronskom poštom svim članovima HDIO na reviziju, nadopunu i odobrenje. Na osnovu odobrenih literaturnih podataka, koordinatori tematskih područja predložili su tvrdnje o kojima su potom mogli glasovati svi članovi HDIO. Tvrdnje su proslijeđene elektronskom poštom svim članovima HDIO na reviziju, nadopunu i odobrenje. Od članova HDIO 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 elektronskom poštom. Ukupno je sudjelovalo 40 članova HDIO. Na završnoj sjednici svih koordinatora tematskih područja obrađeni su dobiveni podaci. Razine dokaza² navedene su u zagradi na kraju rečenice.

¹ Popis koordinatora tematskih područja nalazi se u Dodatku 1

² Podjela prema razini dokaza nalazi se u Dodatku 2

Rak dojke – preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskoga registra za rak u Hrvatskoj je 2013. godine rak dojke dijagnosticiran u 2557 žena. Nalazi se na prvom mjestu po učestalosti u žena i čini 26 % svih novootkrivenih tumora u žena. Incidencija raka dojke u Hrvatskoj 2013. godine bila je 115,3/100 000, a mortalitet od raka dojke 44,8/100 000. Najčešće se dijagnosticira u lokaliziranom stadiju bolesti ili kao lokoregionalna bolest (sa zahvaćenim limfnim čvorovima pazuha). (1)

Rak dojke čini više bolesti. Nisu svi tumori dojke jednaki. Postoji više bioloških podtipova koji se međusobno razlikuju na temelju patohistoloških i imunohistokemijskih karakteristika. (2–4)

U liječenju ranog raka dojke primjenjuje se lokoregionalni (kirurgija i zračenje) i sustavni (kemoterapija – KT, endokrina terapija - ET i biološka terapija) pristup. (2,3,5–10)

Adjuvantna endokrina terapija indicirana je u liječenju svih tumora s izraženim estrogenskim (ER) i/ili progesteronskim (PR) receptorima, bez obzira na razinu izraženosti hormonskih receptora. (IB) (2,3,6,7) Izbor lijeka temelji se ponajprije na menopauzalnom statusu bolesnica. U prijemnopauzalnih bolesnica primjenjuje se uglavnom tamoksifen, ali se u određenim slučajevima mogu raditi i druge manipulacije endokrinom terapijom (IB, IA, IB) (2,3,5,6,10–12), a poslijemenopauzalne bolesnice mogu se inicijalno liječiti i inhibitorima aromataze. (IA) Sveukupno, adjuvantno liječenje ET traje različito dugo, uglavnom između pet i deset godina, ovisno o podnošenju terapije, neželjenim posljedicama i riziku povrata bolesti, ali i menopauzalnom statusu bolesnica u različitim fazama liječenja.

Nakon adjuvantnog liječenja bolesnica, glavna je svrha praćenja detekcija nuspojava liječenja i ranije otkrivanje tumora u istoj i/ili drugoj dojci.

Bolesnice s agresivnijim podtipovima (trostruko negativni i Her2 pozitivni podtipovi) raka dojke ili višim stadijima bolesti (pozitivni limfni čvorovi u pazuhu i/ili veliki primarni tumori) prate se češće (svaka tri do četiri mjeseca tijekom prve tri godine od postavljanja dijagnoze) u odnosu na bolesnice s manje agresivnim podtipovima i ranijim stadijima bolesti. (5,13)

Bolesnice treba educirati da redovito, jedanput mjesečno, provode samopregled dojki, pazušnih jama i vrata.

Sve bolesnice koje su preživjele rak dojke trebaju jednom godišnje napraviti mamografiju, u svrhu otkrivanja drugog tumora u istoj ili drugoj dojci. U bolesnica s obiteljskim rakom dojke, s dokazanom ili bez dokazane mutacije BRCA gena, preporučuje se umjesto mamografije ili uz mamografiju jedanput godišnje napraviti i magnetnu rezonanciju (MR) dojki. (IB, IB, IA) (14–16) MR dojki preporučuje se i u bolesnica u kojih primarni tumor nije bilo moguće vizualizirati standardnim slikovnim metodama ili kada se radilo o okultnom primarnom tumoru dojke. Ultrazvuk (UZV) dojki i/ili prsne stijenke te područnih limfnih čvorova i vrata preporučuje radiolog u slučaju dvosmislenog nalaza mamografije ili u slučaju gustog žljezdanog tkiva dojki, koje onemogućuje primjerenu interpretaciju mamografskog nalaza i otežava otkrivanje tumora u dojci, a time i povećava rizik razvoja raka dojke u bolesnica u kojih je učinjena obostrana mastektomija.

Rutinske laboratorijske pretrage ne preporučuju se tijekom standardnog praćenja, uz izuzetak bolesnica koje se liječe adjuvantnom ET. U tih se bolesnica preporučuje povremeno učiniti kompletnu krvnu sliku, hepatogram, elektrolite, kreatinin i lipidogram. (IA, IB) (17–19)

Slikovne morfološke pretrage, kao što su rentgen (RTG)/kompjuterizirana tomografija (CT) pluća, UZV/CT/MR abdomena, scintigrafija kostiju, PET-CT, kao i određivanje vrijednosti tumorskih biljega Ca 15-3, CEA i Ca 27-29, nisu dio rutinskog praćenja bolesnica s ranim rakom dojke. Spomenute pretrage ima smisla napraviti isključivo ako se pojave simptomi i/ili kod patoloških laboratorijskih nalaza i one se rade prema preporuci onkologa. (IIA, IB) (20,21)

Bolesnice koje su na adjuvantnoj ET tamoksifenom, a imaju maternicu, trebaju barem jednom godišnje napraviti ginekološki pregled i TVCD (transvaginalni *color doppler*), a češće ovisno o preporuci ginekologa te u slučaju pojave nepravilnih krvarenja. (IA) (22) Prijemenopauzalne bolesnice, liječene adjuvantnom ET tamoksifenom, trebaju se tijekom uzimanja te tri mjeseca po prestanku uzimanja tamoksifena pridržavati mjera mehaničke kontracepcije.

U bolesnica koje su postale poslijemenopauzalne tijekom antitumorskog citotoksičnog liječenja, a koje su kandidati za liječenje inhibitorima aromataze (IA), prije uvođenja i tijekom uzimanja IA, potrebno je serijski određivati folikulostimulirajući hormon (FSH) i estradiol kako bi se potvrdio menopauzalni status. FSH i estradiol bi trebalo određivati svaka četiri mjeseca, tijekom dvije godine. (IB) (13)

Bolesnice koje primaju IA i/ili LHRH (hormon hipotalamusa koji potiče izlučivanje luteinizirajućeg hormona iz hipofize) agoniste, a inicijalni je nalaz denzitometrije kostiju uredan ili ukazuje na osteopeniju, denzitometriju treba ponavljati svake dvije do tri godine. U bolesnica koje su prije početka liječenja s IA imale osteoporozu, denzitometriju kostiju treba ponavljati jednom godišnje ili prema preporuci endokrinologa.

Bolesnice koje primaju trastuzumab svaka tri mjeseca trebaju učiniti UZV srca, s određivanjem istisne frakcije lijeve klijetke. (EFLV) (2,3)

Tijekom praćenja bolesnica koje su na ET potrebno je stalno procjenjivati uzimaju li preporučenu terapiju. Bolesnice treba podsjećati na važnost redovitog uzimanja terapije te ih poticati na uzimanje terapije. (IA) (23) Bolesnice treba poticati da žive zdravo jer su zdrav životni stil, održavanje optimalne tjelesne mase (indeks tjelesne mase (BMI) 20 – 25), redovita tjelesna aktivnost i konzumacija velikih količina voća i povrća povezani s boljim ishodom; pušenje, debljina, tj. indeks mase BMI ≥ 30 te konzumacija alkohola povezani su s lošijim ishodom. (IIB, IB) (24,25)

Rak dojke – plan praćenja

Potrebno je raditi samopregled dojki, pazušnih jama i vrata jednom mjesečno.

Potrebno je poticati zdrav životni stil, tjelesnu aktivnost i održavanje idealne tjelesne mase.

Potrebno je poticati i kontrolirati redovito uzimanje ET.

Potrebna je opetovana i učestala edukacija bolesnica o pojavi simptoma, zbog kojih bi se trebale javiti liječniku (palpabilne lezije u području dojki, prsne stijenke, područnih limfnih čvorova, i vrata, lokalizirana koštana bol, otežano disanje i kašalj, umor, tegobe u trbušnim organima, gubitak apetita i tjelesne mase).

Potrebno je paziti na anamnezu i napraviti klinički pregled svaka četiri do šest mjeseci tijekom pet godina, a potom jednom godišnje.

Potrebno je napraviti mamografiju i/ili MR dojki jednom godišnje +/- UZV dojki/prsne stijenke/područnih limfnih čvorova.

Potrebno je napraviti laboratorijske pretrage jednom do dvaput godišnje u bolesnica na adjuvantnoj ET.

Potrebno je napraviti ginekološki pregled + TVCD jednom godišnje u bolesnica na terapiji tamoksifenom.

U bolesnica u kojih je menopauza inducirana KT, a koje su kandidati za endokrinu terapiju IA, potrebno je serijski određivati FSH i estradiol svaka tri mjeseca.

Potrebno je napraviti denzitometriju kostiju svake godine ili svake dvije godine u bolesnica na IA i/ili LHRH.

Potrebno je napraviti UZV srca svaka tri mjeseca u bolesnica na terapiji trastuzumabom.

Literatura

1. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 37, Zagreb, 2014.
2. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Apr;12(4):542–90.
3. Tomek R, Beketić Orešković L, Vrdoljak E, Soldić Ž, Podolski P, Pleština S i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. *Lijec Vjesn*. 2012;134:1–5.
4. The World Health Organization. The world Health Organization Histological Typing of Breast Tumors--Second Edition. The World Organization. *Am J Clin Pathol*. 1982 Dec;78(6):806–16.
5. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1;24 Suppl 6(suppl 6):vi7–23.
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206–23.
7. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2011 Mar;12(3):236–44.
8. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3366–73.
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
10. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. Elsevier Ltd; 2013 Sep 21;382(9897):1021–8.
11. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3784–96.
12. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2013 Mar 9;381(9869):805–16.

13. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Dec;13(12):1475–85.
14. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2005 Oct;41(15):2304–11.
15. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127(1):287–96.
16. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2437–43.
17. Ghezzi P, Magnanini S, Rinaldini M, Berardi F, Di Biagio G, Testare F et al. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA*. 1994 May 25;271(20):1587–92.
18. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA*. 1994 May 25;271(20):1593–7.
19. Smith TJ, Davidson NE, Schapira D V., Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):1080–2.
20. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1865–78.
21. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, Benson AB, Brown E, Burstein HJ, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 May;5 Suppl 1:S1–22; quiz S23–2.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2006 Jun;107(6):1475–8.
23. Lüscher TF, Vetter W. Adherence to medication. *J Hum Hypertens*. 1990 Feb 4;4 Suppl 1(5):43–6.
24. Li CI, Daling JR, Porter PL, Tang M-TC, Malone KE. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5312–8.

25. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2345–51.

Rak tijela maternice – preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskoga registra za rak, u 2013. godini od raka maternice oboljelo je 936 žena, što čini 9 % svih malignoma u žena. Od raka tijela maternice oboljelo je 597 žena, što čini 6 % svih malignoma u žena. Rak tijela maternice najčešći je rak ženskoga spolnog sustava. Više od 90 % bolesnica starije su od 50 godina. Broj novooboljelih u 2013. godini iznosio je 26,9/100 000.

Stadiji raka tijela maternice u svakodnevnom se radu određuju prema International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) klasifikaciji. Bolest se u vrlo velikom postotku prezentira nepravilnim prijenosnim ili poslijemenopauzalnim krvarenjem pa se i rano započinje s dijagnostičkim postupcima, što rezultira ranim otkrićem bolesti i petogodišnjim preživljenjem u preko 80 % bolesnica. (1) (IA)

Nakon završetka operativnog, kemoterapijskog ili radioterapijskog liječenja, bilo da se radi o ranom ili uznapredovalom stadiju bolesti, potrebno je daljnje praćenje bolesnice, s ciljem otkrivanja povrata ili reaktivacije postojeće bolesti. Povrat bolesti može biti dijagnosticiran klinički, biokemijski, ili slikovnim metodama. Moguće ga je očekivati u 10-ak % bolesnica s ranim stadijem bolesti te u polovine bolesnica s uznapredovalim stadijem bolesti ili nepovoljnom biologijom bolesti. (2,3) (IB) Većina povrata bolesti događa se u prve tri godine nakon završetka liječenja ranog stadija bolesti.

Najvažniju ulogu u praćenju imaju fizikalni pregled i procjena simptoma, čijom se kombinacijom može otkriti povrat bolesti u do 80 % bolesnica (4) (IA), a povrat bolesti se u 41 % – 83 % svih bolesnica utvrdi upravo zbog pojave simptoma. (5 – 7) (III, IIA) Unatoč činjenici da se većina povrata bolesti događa lokalno, postoje neslaganja oko smisla redovitog uzimanja obriska za citološku analizu s vaginalne zaraslice. Naime, na taj se način otkriva do 7 % lokalnog povrata bolesti, uz značajno povećanje zdravstvenih troškova. (8) (IIA) Tumorski biljeg CA 125 povišen je u svega 15 % asimptomatskih bolesnica s rakom endometrija (9) (III) te u više od 50 % bolesnica s uznapredovalim stadijem bolesti. (10) Upitno je i redovito korištenje CT-a u asimptomatskih bolesnica, jer je dokazano da nema razlike u ukupnom preživljenju, u usporedbi sa skupinom bolesnica u kojih je povrat bolesti utvrđen kliničkim pregledom. (11) (IIA) PET-CT se pokazao specifičnijim i osjetljivijim u odnosu na CT u razotkrivanju sumnje na povrat bolesti.

Rak tijela maternice – plan praćenja

Bolesnicu treba educirati o važnosti prepoznavanja simptoma koji mogu upućivati na povratak ili reaktivaciju bolesti (vaginalno krvarenje, bol u trbuhu i/ili zdjelici, otok trbuha ili nogu, gubitak na tjelesnoj masi, umor, kašalj).

Potrebno je s bolesnicom dodatno prokomentirati promjene u kvaliteti života, uključujući i promjene u kvaliteti spolnog života te ju dodatno educirati o načinima unapređenja kvalitete života.

Potrebno je procijeniti simptome i napraviti fizikalni pregled svakih tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, potom svakih šest mjeseci tijekom iduće tri godine i potom jednom godišnje.

Fizikalni pregled uključuje pregled u spekulima, rektovaginalni pregled i pregled zdjelice.

Potrebno je uzeti citološki obrisak s vaginalne zaraslice (PAPA test), prema procjeni nadležnog liječnika.

Rutinsko određivanje tumorskog biljega CA 125 opravdano je u skupini bolesnica s uznapredovalom bolesti, u kojih je prethodno ustanovljena njegova povišena vrijednost.

Ne preporučuju se redoviti RTG srca i pluća, CT i UZV zdjelice u asimptomatskih bolesnica.

U slučaju postojanja kliničke indikacije, moguće je učiniti dodatne pretrage, uključujući i PET-CT, u visoko selekcioniranoj skupini bolesnica, a na prijedlog multidisciplinarnog tima.

Literatura

1. Alterkuse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute. *Cancer*. 2010;1975–2007.
2. Creutzberg CL, van Putten WL., Koper PC, Lybeert ML., Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003 May;89(2):201–9.
3. Greven KM, Lanciano RM, Corn B, Case D, Randall ME. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer*. 1993 Jun 1;71(11):3697–702.
4. Tjalma WAA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Sep;14(5):931–7.
5. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S241–7.
6. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2000;20(3B):1977–84.
7. Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):124–9.
8. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):709–13.
9. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol*. 1995 Nov;59(2):221–5.
10. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1994 Jul;84(1):12–6.
11. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2000 May;95(5):692–6.

Rak jajnika – preporuke za praćenje

Prema rezultatima Hrvatskoga registra za rak, u 2013. godini od raka jajovoda, jajnika i adneksa oboljelo je 446 žena, što čini 5 % svih malignoma u žena. Incidencija u 2013. godini iznosila je 20,1/100 000. (1) Incidencija je najveća u petom i šestom desetljeću života. (2) Stadiji raka jajnika u svakodnevnom se radu određuju prema International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) klasifikaciji. Bolest se najčešće otkriva u III. stadiju, a IV. stadij predstavlja diseminiranu bolest (isključuje metastaze potrbušnice). (3) (IA)

Nakon završetka operativnog ili kemoterapijskog liječenja, bilo da se radi o ranom ili uznapređovalom stadiju bolesti, potrebno je daljnje praćenje bolesnice, s ciljem otkrivanja povrata ili reaktivacije postojeće bolesti. Povrat bolesti može biti dijagnosticiran klinički, biokemijski, ili slikovnim metodama. Moguće ga je očekivati u četvrtine bolesnica s ranim stadijem bolesti te u više od 80 % bolesnica s uznapređovalim stadijem bolesti. (4) (IB)

Poseban problem predstavlja rutinsko određivanje tumorskog biljega CA 125 tijekom praćenja. Naime, porast vrijednosti tumorskog biljega CA 125 moguće je zabilježiti i dva do pet mjeseci prije otkrivanja povrata bolesti (klinički ili slikovnom metodom). (5) (IA) Od kliničkog je značaja progresivni porast vrijednosti tumorskog biljega kroz određeno vremensko razdoblje, barem tjedan dana. (6) Nije dokazana prednost u ukupnom preživljenju u slučaju ranijeg započinjanja kemoterapijskog liječenja, na osnovu povišenja vrijednosti tumorskog biljega CA 125 u bolesnica s asimptomatskom bolešću (7,8) (IB, IA) Toj je skupini bolesnica kvaliteta života lošija. Još nema rezultata studija koje bi dokazale utjecaj kirurškog liječenja, u slučaju povrata bolesti, na ukupno preživljenje.

Rak jajnika – plan praćenja

Bolesnicu treba educirati o važnosti prepoznavanja simptoma koji mogu upućivati na povratak ili reaktivaciju bolesti (bol u zdjelici, gubitak na tjelesnoj masi, vaginalno krvarenje, opća slabost, teškoće s disanjem).

Potrebno je s bolesnicom prokomentirati smisao ranog otkrivanja povrata bolesti, utjecaj operativnog zahvata i ranije primjene kemoterapije na ukupno preživljenje te smisao određivanja vrijednosti tumorskog biljega CA 125.

Potrebno je procijeniti simptome i napraviti fizikalni pregled svaka tri mjeseca tijekom prve dvije godine, potom svakih četiri do šest mjeseci tijekom idućih tri godine, a potom jednom godišnje.

Fizikalni pregled uključuje i pregled zdjelice.

Potrebno je odrediti vrijednosti tumorskog biljega CA 125, prema procjeni nadležnog liječnika.

Nema dovoljno podataka o koristi rutinske primjene slikovnih ili laboratorijskih metoda u redovnom praćenju.

U slučaju sumnje na povratak ili reaktivaciju bolesti, mogu se dodatno učiniti RTG, CT, PET-CT ili MR pretrage te odrediti vrijednost tumorskog biljega CA 125.

Literatura

1. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, Zagreb, 2015.
2. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011 May;61(3):183–203.
3. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet. International Federation of Gynecology and Obstetrics;* 2014 Jan;124(1):1–5.
4. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):105–12.
5. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan;17(1):21–31.
6. Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Feb;21(2):419–23.
7. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2010 Oct 2;376(9747):1155–63.
8. Salani R, Backes FJ, Fung MFK, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jun;204(6):466–78.

Rak vrata maternice – preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskoga registra za rak, u 2013. godini od raka vrata maternice oboljelo je 339 žena, što čini 3 % svih malignoma u žena. Incidencija je iznosila 15,3/100 000.

Stadiji raka vrata maternice u svakodnevnom se radu određuju prema *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) klasifikaciji. U polovine bolesnica bolest se otkriva u najranijem stadiju, a njihovo petogodišnje preživljenje je preko 90 %. Povrat bolesti može se očekivati u 10 % do 20 % bolesnica. Lokalni povrat bolesti potencijalno je izlječiv, a diseminirana je bolest u načelu neizlječiva. Većina povrata bolesti otkriva se u prve dvije do tri godine nakon primarnog liječenja. (1) (IA)

Fizikalni pregled jednostavan je način kojim se može otkriti povrat bolesti u velikom postotku. Unatoč redovitom praćenju, pojava simptoma često može biti prvi znak koji će uputiti na povrat bolesti. Redovito uzimanje citološkog obriska nije pokazalo značajnu učinkovitost u ranom utvrđivanju lokalnog povrata bolesti. (2,3) (IIA, IA) Slikovne metode (CT, MR) i UZV zdjelice nisu pokazale opravdanost u rutinskom praćenju. (4) (IIA) Međutim, te pretrage mogu pružiti dodatne podatke u slučaju postojanja kliničke indikacije. U bolesnica s visokim rizikom za povrat bolesti može biti opravdana primjena PET-CT-a tri do šest mjeseci nakon završetka liječenja. (5) (IIA)

Rak vrata maternice – plan praćenja:

Bolesnice treba educirati o važnosti prepoznavanja simptoma koji mogu upućivati na povratak ili reaktivaciju bolesti (vaginalni iscjedak, bol u trbuhu i/ili zdjelici, bol u leđima, gubitak na tjelesnoj masi, umor, kašalj).

Potrebna je dodatna edukacija bolesnica o posljedicama provedenog liječenja i načinu reguliranja nedostatne vlažnosti rodnice primjenom lubrikanata i vaginalnih ovlaživača.

Potrebno je procijeniti simptome i napraviti fizikalni pregled svakih tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, potom dva puta godišnje tijekom iduće tri godine i potom jednom godišnje. Visokorizične bolesnice može se kontrolirati i češće.

Potrebno je uzimati citološki obrisak jednom godišnje, a moguće ga je i izbjeći u bolesnica u kojih je provedeno zračenje zdjelice.

Nema dovoljno podataka o koristi rutinske primjene slikovnih ili laboratorijskih metoda u redovnom praćenju, osim u visokorizičnih bolesnica, za lokalni povrat bolesti.

Primjena PET-CT-a može biti opravdana u bolesnica sa simptomima koji upućuju na povrat bolesti, a na prijedlog multidisciplinarnog tima.

Literatura

1. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M, members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol*. 2010 Jun 26;17(3):65–9.
2. Morice P, Deyrolle C, Rey A, Atallah D, Pautier P, Camatte S et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol*. 2004 Feb 1;15(2):218–23.
3. Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A, Maggino T, Sartori E, Zola P et al. Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):306–13.
4. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2000 May;95(5):692–6.
5. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. Elsevier Inc.; 2009 Jan;112(1):104–9.

Popis sijela tumora za koja su priređene preporuke HDIO

Kliničke preporuke HDIO namijenjene liječniku PZZ, a na temu praćenja onkološkog bolesnika nakon dijagnoze, odnosno liječenja maligne bolesti, formirane su za praćenje bolesnika s rakom bubrega, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre, debelog crijeva, malignim melanomom, rakom mokraćnog mjehura, NEN, planocelularnim rakom glave i vrata, rakom pluća, prostate, završnog crijeva, sarkomom, tumorima središnjeg 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 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, 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 središnjeg 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 meta analize 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 slučaj-kontrola studija
- IV Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka, ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta, ili oboje