

Smjernice Guidelines

<https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-8>

SMJERNICE ZA PROVOĐENJE DIJAGNOSTIČKIH PRETRAGA PRIJE POČETKA LIJEČENJA ONKOLOŠKOG BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a

I. dio: tumori urogenitalnog sustava (rak bubrega, rak mokraćnog mjehura, rak prostate, rak testisa), tumori probavnog sustava (rak jednjaka, rak želuca, rak debelog i završnog crijeva, rak gušterače, rak žučnih vodova, hepatocelularni rak, neuroendokrine novotvorine)

**GUIDELINES FOR USAGE OF DIAGNOSTIC PROCEDURES
PRIOR TO INITIATION OF ANTINEOPLASTIC TREATMENT
– CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL RECOMMENDATIONS
Part I. tumors of urogenital system (renal cell cancer, urinary bladder cancer, prostatic cancer, testicular cancer), tumors of gastrointestinal system (oesophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, biliary ducts cancer, hepatocellular cancer, neuroendocrine neoplasms)**

ROBERT ŠEPAROVIĆ, LJUBICA VAZDAR, ANA TEČIĆ VUGER, MIRJANA PAVLOVIĆ,
MILENA GNJIDIĆ, JURAJ PREJAC, IRMA GORŠIĆ, DRAGAN TRIVANOVIĆ, MISLAV ČONKAŠ,
ŽELJKO VOJNOVIĆ, GORDANA HORVATIĆ-HERCEG, ANA MARIJA ALDUK,
NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Onkologija – standardi; Bubrežni tumori – dijagnoza; Tumori mokraćnog mjehura – dijagnoza; Tumori prostate – dijagnoza; Tumori testisa – dijagnoza; Tumori jednjaka – dijagnoza; Želučani tumori – dijagnoza; Kolorektalni tumori – dijagnoza; Tumori gušterače – dijagnoza; Tumori žučnog sustava – dijagnoza; Hepatocelularni karcinom – dijagnoza; Neuroendokrini tumori – dijagnoza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti u našoj zemlji, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila. S pretpostavkom porasta incidencije i smrtnosti od raka u idućim godinama, projekcije su da će se znatno povisiti i troškovi dijagnostike i liječenja raka, i zbog uvođenja novih dijagnostičkih tehnika i zbog inovativnih lijekova te metoda liječenja. Posljedično se nameće imperativ što boljeg iskorištavanja financijskih sredstava, raspoloživog osoblja i tehnike, a sve radi osiguranja kontinuiteta prikladne dijagnostike i liječenja. Optimalnim provođenjem dijagnostičkih metoda mogu se spriječiti nepotrebno odugovlačenje obrade, rasipanje financijskih sredstava i nepotrebno opterećenje zdravstvenih djelatnika te skratiti liste čekanja. HDIO je donio ove smjernice radi prevladavanja navedenih problema, vodeći brigu o najvećoj koristi za bolesnika, što bi na kraju trebalo dovesti do racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Smjernice bi trebale pomoći da iz cijele palete dijagnostičkih postupaka koji su nam na raspolaganju odaberemo najrelevantnije za pojedino sijelo i kliničku proširenost bolesti.

Descriptors: Medical oncology – standards; Kidney neoplasms – diagnosis; Urinary bladder neoplasms – diagnosis; Prostatic neoplasms – diagnosis; Testicular neoplasms – diagnosis; Esophageal neoplasms – diagnosis; Stomach neoplasms – diagnosis; Colorectal neoplasms – diagnosis; Pancreatic neoplasms – diagnosis; Biliary tract neoplasms – diagnosis; Carcinoma, hepatocellular – diagnosis; Neuroendocrine tumors – diagnosis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Cancer is the second most important cause of death in our country, immediately after cardiovascular diseases. With the assumption that cancer incidence and mortality will increase in the next years, projections show that the costs of diagnosis and treatment of cancer will be significantly increased, both due to the introduction of new diagnostic techniques and innovative medicines and treatment methods. Consequently, the imperative of making optimal use of financial resources, available personnel and techniques is all the more necessary in order to ensure the continuity of

* **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.; Ljubica Vazdar, dr. med.; Ana Tečić Vuger, dr. med.; Mirjana Pavlović, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Milena Gnjidić, dr. med.; dr. sc. Juraj Prejac, dr. med.; Irma Goršić, dr. med.; doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.), **OB Pula** (Dragan Trivanović, dr. med.), **ŽB Čakovec** (Mislav Čonkaš, dr. med.), **OB Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u**

Zagrebu, KBC Zagreb (Gordana Horvatić-Herceg, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Ana Marija Alduk, dr. med.)

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

Primljeno 19. rujna 2017., prihvaćeno 14. studenoga 2017.

adequate diagnosis and treatment. Optimal use of diagnostic methods can prevent unnecessary processing delay, waste of financial resources and unnecessary burden on healthcare workers, and shorten waiting lists. HDIO has made these guidelines with the aim of overcoming these problems, rationalizing and standardizing diagnostic procedures in everyday clinical practice. Guidelines should help us to select, from the entire range of diagnostic procedures available, those which are most relevant to a particular localization and clinical extension of the disease.

Liječ Vjesn 2018;140:77–91

Rak je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice. Za razliku od prijašnjih desetljeća, kada su najveći teret borbe s rakom nosile najrazvijenije zemlje, danas se bilježi porast incidencije i mortaliteta u srednje-razvijenim i niskorazvijenim zemljama. Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) na godinu oboli više od 20.000 ljudi, a više od 13.000 ih umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti u našoj zemlji, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila.

Pretpostavljajući 1%-tni godišnji porast pojavnosti i smrtnosti, do 2030. bi u svijetu moglo biti 26,4 milijuna novih bolesnika s rakom, 17,1 milijun smrti na godinu i 80 milijuna ljudi koji žive s rakom pet godina od dijagnoze. Projekcije su da će se stoga znatno povisiti troškovi dijagnostike i liječenja raka, i zbog uvođenja novih dijagnostičkih tehnika i zbog inovativnih lijekova te metoda liječenja. Posljedično se nameće imperativ boljeg iskorištavanja i financijskih sredstava i raspoloživog osoblja i tehnike, a sve radi osiguranja kontinuiteta prikladne dijagnostike i liječenja.

Stoga je prvi cilj ovih preporuka Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (HDIO-HLZ) definirati za najčešća tumorska sjela izbor relevantnih dijagnostičkih metoda, i za potvrdu dijagnoze i za procjenu proširenosti bolesti, a prije donošenja odluke o modalitetu specifičnog onkološkog liječenja (kirurški zahvat, sustavno liječenje, zračenje). Optimalnim provođenjem dijagnostičkih metoda mogu se spriječiti nepotrebno odugovlačenje obrade, rasipanje financijskih sredstava i nepotrebno opterećenje zdravstvenih djelatnika te skratiti liste čekanja. Ljudski, tehnički i financijski resursi tako se mogu optimalno iskoristiti: financijski ponajprije za osiguranje dostupnosti novih lijekova koji kontinuirano ulaze u svakodnevnu kliničku primjenu, a tehnički i ljudski resursi u poboljšanju kvalitete ostalih segmenata skrbi za onkološke bolesnike (liječenje bolesnika s metastatskom bolešću, komplikacijama specifičnog onkološkog liječenja, u palijativnoj skrbi). Drugi je cilj ovim smjernicama pokušati standardizirati obradu bolesnika s novootkrivenom zloćudnom bolešću prema tumorskom sjelu, tako da bolesnik bude jednako dijagnostički zbrinut, neovisno o tome u kojem mu se dijelu zemlje pruža zdravstvena skrb. Ove su smjernice namijenjene svim profilima specijalista uključenim u dijagnostičku obradu novootkrivenih bolesnika sa zloćudnom bolešću (liječnicima obiteljske medicine, internističkim onkolozima, radioterapijskim onkolozima gastroenterolozima, urolozima, kirurzima, ginekolozima, radiolozima, specijalistima nuklearne medicine). Dosadašnja znanja potrebno je osvježiti novim spoznajama temeljenima na dokazima te ih uvesti u svakodnevnu kliničku praksu. S jedne strane, nepotrebne pretrage generiraju nepotrebne troškove u zdravstvenom sustavu, utječu na kvalitetu života bolesnika te povisuju rizik od nastanka komplikacija, a, s druge strane, neadekvatna obrada s preskakanjem nužnog minimuma dijagnostike dovodi do lošeg odabira primarnog

modaliteta specifičnog onkološkog liječenja (npr., primarni kirurški zahvat umjesto neoadjuvantne kemoterapije/imunoterapije, radioterapije ili obratno). Ove bi nam smjernice trebale pomoći da iz cijele palete dijagnostičkih postupaka koji su nam na raspolaganju odaberemo najrelevantnije za pojedino sjelo i kliničku proširenost bolesti.

HDIO je donio ove smjernice radi prevladavanja navedenih problema, vodeći brigu o najvećoj koristi za bolesnika, što bi na kraju trebalo dovesti do racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U smjernicama su sadržana najčešća sjela zloćudnih tumora u RH. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. U izradi smjernica sudjelovali su internistički onkolozi, radioterapijski onkolozi te radiolozi i specijalisti nuklearne medicine, članovi HDIO-a.

Metodologija

U izradi smjernica sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO-u, radiolozi te specijalist nuklearne medicine. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja (*Dodatak 1*), koji su izabrali odgovarajuću, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući smjernice NCCN-a (*National Cancer Comprehensive Network*) i ESMO-a (*European Society of Medical Oncology*). Na osnovi odabranih literaturnih podataka koordinatori tematskih područja priredili su izvorne verzije tekstova smjernica, koje su zatim zajednički revidirane. Tekstove smjernica završili su i revidirali internistički onkolozi, a zatim su ih revidirali specijalisti radiolozi i specijalisti nuklearne medicine te ih nadopunili relevantnim podacima iz svojeg područja. Na kraju je sve tekstove smjernica još jedanput revidirao imenovani odbor, uz usuglašavanje stajališta.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka bubrega

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa pojavnosti raka bubrega 2014. godine iznosila 17,9/100.000. Ukupno je zabilježeno 811 novih slučajeva bolesti, od kojih 525 u muškaraca i 286 u žena. Omjer smrtnosti i učestalosti iznosi 0,55.¹

Kao čimbenici rizika mogu se navesti aktivno i pasivno pušenje cigareta, hipertenzija, pretilost, terminalna faza bubrežnog zatajenja, cistična bolest bubrega i tuberozna skleroza. Postoje dokazi da je učestalost raka bubrega veća u bolesnika koji su dugotrajno upotrebljavali analgetike (osobito one koji sadržavaju fenacetin). 2 – 3% bolesnika ima nasljedni oblik raka bubrega, najčešće u sklopu von Hippel-Lindauova sindroma.² Rak bubrega češći je kod muškaraca nego kod žena (omjer 1,6 : 1) te se javlja najčešće u bolesnika iznad 55 godina života. Kod 1/4 do 1/3 njih bolest je u trenutku otkrivanja diseminirana. Zbog sve češćeg provođenja dijagnostičkih pretraga kao što su UZ i CT incidencija otkrivanja raka bubrega u ranijim stadijima sve je viša.^{2,3}

Rak bubrega u većini je slučajeva dugo asimptomatski. Bolesnici se tek u 10% slučajeva prezentiraju 'klasičnom trijadom': bolima u lumbalnim ložama, makroskopskom hematurijom i palpabilnom tumorskom masom u trbuhu i tada se najčešće radi o već uznapredovaloj bolesti. Pri postojanju diseminirane bolesti moguće su boli u kostima i smetnje disanja. Česti su i paraneoplastički sindromi – hiperkalcemija, vrućica, eritrocitoza, poremećaji vrijednosti jetrenih enzima, brzo propadanje te noćno znojenje. Kod muškaraca se u 2% slučajeva javlja varikokela, najčešće ljevostrana, zbog opstrukcije testikularnih vena.⁴

Najčešći tip raka bubrega jest svjetlostanični i čini 70 – 85% svih karcinoma bubrega.^{2,4}

Pri sumnji na rak bubrega potrebno je, osim anamneze i fizikalnog pregleda, učiniti kompletnu laboratorijsku analizu krvi i urina te kao prvu radiološku pretragu učiniti UZ trbuha i zdjelice.^{4,5}

Od slikovnih pretraga najprije je indicirano učiniti CT ili MR trbuha i zdjelice s kontrastom. MR nema prednosti pred CT-om, osim ako je potrebno odrediti zahvaćenost donje šuplje vene tumorskom masom. Ako postoji sumnja na postojanje karcinoma urotela (centralno smješteni tumori), potrebno je učiniti citologiju urina i cistoskopiju.⁴ (IIIA)

Ako je potvrđeno da se radi o raku bubrega, prije operacije preporučuje se učiniti i CT prsnog koša kako bi se vidjela proširenost bolesti u pluća i medijastinum. CT je pouzdaniji u tu svrhu od rendgenske snimke pluća.

FDG-PET/CT-sken ne rabi se u dijagnostici i određivanju stadija raka bubrega, osim u selekcioniranim slučajevima s dvojbim nalazima drugih morfoloških pretraga, imajući na umu da oko 50% karcinoma bubrenih stanica nije avidno za FDG i da se radiofarmak izlučuje urinarnim traktom.⁵

Prije početka liječenja, ako nije indicirana nefrektomija, potrebna je patohistološka dijagnostika tumora biopsijom širokom iglom (tzv. *core*-biopsija) pod kontrolom UZ-a ili CT-a. Pri postojanju vrlo malenih ili cističnih lezija, često otkrivenih slučajno, može se učiniti citološka punkcija.^{4,6,7} (IIIB)

Ako postoje neurološki ili koštani simptomi, potrebno je učiniti CT ili MR mozga, odnosno scintigrafiju kostiju.

Rak bubrega – minimum dijagnostike:

1. kod prisutnih simptoma i sumnje na rak bubrega kao prvu pretragu valja učiniti UZ trbuha i zdjelice, uz kompletnu laboratorijsku analizu krvi i urina,
2. svakom bolesniku s rakom bubrega potrebno je učiniti CT ili MR trbuha i zdjelice s intravenskim kontrastom, CT prsnog koša, kompletnu analizu krvi (uz kalcij i LDH) i urina,
3. bolesnika treba uputiti urologu radi odluke o kirurškom liječenju (nefrektomija ili pošteđni zahvat). Ako je bolest diseminirana, poželjno je da o nefrektomiji odlučuje multidisciplinarni tim (urolog, onkolog, radiolog, patolog). Ako nije indicirana nefrektomija, potrebno je učiniti biopsiju tumora širokom iglom pod kontrolom UZ-a ili CT-a,
4. kada se dobije patohistološki nalaz tumora, bolesnik se upućuje onkologu. Prije odluke o daljnjem postupku (praćenje ili sustavno liječenje) treba utvrditi proširenost bolesti,

5. ako nije učinjen preoperativno, tada valja učiniti CT prsnog koša. Postoje li simptomi, nužno je učiniti CT mozga i scintigrafiju kostiju,

6. PET/CT nije indiciran pri inicijalnoj dijagnostici raka bubrega.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: 10. izd. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2015.
3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A i sur. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Eur Assoc Urol; 2016.
4. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma: stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). Urology 2000;56(1):58–62.
5. Bouchelouche K, Choyke PL. PET/Computed Tomography in Renal, Bladder, and Testicular Cancer. PET Clin 2015;10(3):361–74.
6. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A i sur.; Practice Guidelines Committee of the American Urological Association. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182(4):1271–9.
7. Escudier B, Porta C, Schmidinger M i sur.; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 (Suppl. 3):iii49–56.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka mokraćnog mjehura

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa učestalosti raka mokraćnog mjehura 2014. godine iznosila 36,6/100.000 kod muškaraca, 11,2/100.000 kod žena, odnosno ukupno je zabilježeno 1005 novih slučajeva bolesti, od kojih 757 u muškaraca i 248 u žena. Omjer smrtnosti i incidencije iznosio je 0,37 za muškarce i 0,50 za žene.¹

Rak mokraćnog mjehura najčešće se prezentira bezbolnom hematurijom (u više od 80% bolesnika), dizurijom, bolima u donjem trbuhu, učestalim nagonom na mokrenje, urgencijom, nikturijom, poremećajima mlaza (dvostruki mlaz, isprekidani mlaz, mokrenje u kapima – kod tumora vrata mjehura ili prostatične uretre). Pri postojanju rasadnica (metastaza) one se rijetko prezentiraju bolima u kostima ili u lumbalnim regijama, febrilitetom i otežanim disanjem.²

Čimbenici rizika u nastanku raka mokraćnog mjehura jesu pušenje, izlaganje petrokemijskim bojama, anilinskim bojama, prisutnost kamenaca, učestale infekcije, dugotrajna uporaba urinarnog katetera (npr., kod bolesnika s ozljedama kralježnične moždine).^{2,3}

Za potvrdu raka mokraćnog mjehura potrebno je učiniti biopsiju tumorske tvorbe prilikom transuretralne resekcije (TUR) tumora. Prema smjericama Svjetske zdravstvene organizacije, tumor se karakterizira kao visokorizični ili niskorizični, ovisno o patohistološkom nalazu. 90% tumora mokraćnog mjehura čine tumori prijelaznog epitela. U 75% bolesnika radi se o tumoru koji ne zahvaća mišićnu stijenku mokraćnog mjehura (*non-muscle-invasive bladder cancer* – NMIBC).³ (IA)

U obradi bolesnika sa sumnjom na karcinom mokraćnog mjehura nužno je uzeti cjelokupnu povijest bolesti i učiniti fizikalni pregled. Potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, testove bubrene i jetrene funkcije, rendgenogram srca i pluća te sediment i biokemiju urina, citologiju urina i urinokulturu (prije početka invazivne dijagnostike valja isključiti uroinfekciju).^{3,4} (IA)

Postavljena sumnja na rak mokraćnog mjehura može se potvrditi ultrazvukom mjehura. Dijagnozu raka mokrać-

nog mjehura postavlja urolog cistoskopijom s transuretralnom resekcijom (TUR) tumorskog tkiva u maksimalno mogućem opsegu, uz uzimanje bioptata za patohistološku (PH) dijagnozu. Ako se prema PH-nalazu dobivenom TUR-om mjehura utvrdi postojanje invazije mišićnog sloja mokraćnog mjehura tumorom, tada je potrebno bolesnika uputiti na MSCT prsnog koša, trbuha i zdjelice.^{5,6} (IA, IB) Ovim dijagnostičkim pretragama postavlja se i sumnja na zahvaćenost limfnih čvorova (kraćim promjerom veći od 8 mm u zdjelici i veći od 10 mm u trbušnoj šupljini) te udaljene rasadnice.³ (IB) U bolesnika alergičnih na jodni kontrast moguća je alternativa MR trbuha i zdjelice s kontrastom. Postojanje hidronefroze također se pokazalo kao samostalni pokazatelj uznapredovalog raka mokraćnog mjehura i loše prognoze (u tom slučaju vrlo je vjerojatno postojanje ekstrevezikalnog širenja bolesti i zahvaćenosti limfnih čvorova). Ako su na rendgenogramu srca i pluća opisane sumnjive tvorbe, a postavljena je sumnja na mišićnoinvazivni karcinom mokraćnog mjehura, tada je potrebno učiniti i MSCT prsnog koša.^{3,4}

Budući da 2,5% bolesnika ima i sinkroni urotelni tumor gornjega mokraćnog trakta, potrebno je učiniti i CT urografiju ili CT bez kontrasta, s retrogradnom bilateralnom ureteropijelografijom.⁴ U bolesnika alergičnih na jodni kontrast moguća je alternativa MR urografija.

Pri postojanju sumnje na diseminiranu bolest, obrada se mora proširiti scintigrafijom kostiju (kod onih s bolima u kostima, povišenom razinom kalcija u serumu i povišenom alkalnom fosfatazom) te MSCT-om prsnog koša.³ (IA) Postoje li simptomi SZS-a, potrebno je učiniti i CT mozga.

Osteolitičke rasadnice mogu se bolje detektirati s ¹⁸F-fluorid-PET/CT-skenom, u usporedbi s konvencionalnim ^{99m}Tc-MDP-scintigramom kosti, ali za sada ¹⁸F-fluorid nije u uporabi u Hrvatskoj.⁷ (IIA)

FDG-PET/CT ne rabi se u evaluaciji primarnog raka mokraćnog mjehura zbog urinarne ekskrecije FDG-a. Međutim, FDG-PET sve se više rabi u stupnjevanju (*stagingu*) uznapredovalog raka, koji infiltrira mišićnu stijenku mokraćnog mjehura.^{8,9} (IB, IIA)

U Hrvatskoj trenutno ne postoji program ranog otkrivanja raka mokraćnog mjehura, ne postoje specifični tumorski biljezi koji bi upućivali na povišen rizik ili se rabili u ranom otkrivanju raka mokraćnog mjehura.

Rak mokraćnog mjehura – minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na rak mokraćnog mjehura upućuje se urologu, koji će učiniti cistoskopiju i bimanualni pregled,
2. prethodno je potrebno učiniti kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage i testove bubrežne i jetrene funkcije te sediment i biokemiju urina, citologiju urina i urinokulturu,
3. transuretralnom resekcijom dobije se uzorak za patohistološki nalaz te se ovisno o T-stadiju i agresivnosti radi dodatna obrada,
4. svakog bolesnika preoperativno se upućuje na RDG prsnog koša, a pri sumnji na diseminaciju i na MSCT prsnog koša,
5. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati MSCT trbuha i zdjelice uz aplikaciju intravenoskog i peroralnog kontrasta. U bolesnika alergičnih na jodni kontrast moguća je alternativa MR trbuha i zdjelice s kontrastom,

6. zbog sumnje na sinkroni tumor gornjega mokraćnog trakta potrebno je učiniti MSCT urografiju, a prema potrebi dopuniti ju bilateralnom retrogradnom ureteropijelografijom,
7. scintigrafiju kosti i CT mozga potrebno je učiniti samo kod simptomatskih bolesnika,
8. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R i sur.; European Association of Urology. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol 2013;64(4):639–53.
3. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ i sur.; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl. 3):iii40–8.
4. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2011;155(4):246–51.
5. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G i sur. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol 2007;178(6):2314–30.
6. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A (ur.). AJCC Cancer Staging Handbook: 7. izd. Springer; 2010.
7. Chakraborty D, Bhattacharya A, Mete UK, Mittal BR. Comparison of 18F fluoride PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma. Clin Nucl Med 2013;38(8):616–21.
8. Jensen TK, Holt P, Gerke O i sur. Preoperative lymph-node staging of invasive urothelial bladder cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed axial tomography and magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. Scand J Urol Nephrol 2011;45(2):122–8.
9. Driessens O, Oyen R, Van Poppel H i sur. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. Eur J Nucl Med Mol Imag 2005;32(12):1412–7.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka prostate

Prema Registru za rak, u Republici Hrvatskoj (RH) 2014. godine od raka prostate oboljelo je 1708 bolesnika (stopa incidencije 82,7/100.000), dok je od iste bolesti umrlo 750 muškaraca (omjer smrtnosti i učestalosti 0,44). Prema udjelu, rak prostate ima 15% muškaraca oboljelih od zloćudnih bolesti.¹ Starija životna dob osobito je važan čimbenik rizika, s obzirom na to da se većina karcinoma prostate pojavi i otkriva nakon pedesete godine te u najvećem broju nakon sedamdesete godine života, kada je karcinom prostate najčešći rak u muškaraca. Najvažniji čimbenik rizika od nastanka raka prostate jest genska predispozicija (etnička i obiteljska), uz djelovanje čimbenika iz okoliša (prehrana, alkohol, kronične infekcije). Međutim, nije potvrđeno da uzimanje određenih namirnica može spriječiti nastanak raka prostate.²

U RH ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka prostate te se često neprikladnim čini probir mjerenjem serumskog antigena specifičnog za prostatu (PSA). Iako vrijednost PSA i omjer slobodnog/ukupnog PSA te pozitivan nalaz digitorektalnog pregleda prostate upućuju na povišen rizik obolijevanja od raka prostate, istodobno postoje i slučajevi s agresivnim oblikom raka prostate bez povišene vrijednosti PSA. Zato se, prema najnovijim smjernicama, probir provodi individualiziranim pristupom, samo kod onih visokog rizika od nastanka raka prostate, a to su oni koji imaju pozitivnu obiteljsku anamne-

zu, pripadnici crne rase, vrijednosti PSA > 1 ng/mL u dobi od 40 godina, ili vrijednosti PSA > 2 ng/mL u dobi od 60 godina.^{2,3} (IA, IB)

Dijagnoza raka prostate postavlja se biopsijom transrektalnim putem, pod kontrolom ultrazvuka (UZ). Preporučuje se uzimanje minimalno 10 – 12 cilindara. Odluku o biopsiji donosi urolog na temelju dinamike porasta PSA i digitorektalnog pregleda. U slučaju negativne biopsije, a visoke sumnje na rak prostate, preporučuje se multiparametrijski MR prostate. Razlozi za ponavljanje biopsije u slučaju prethodno negativne biopsije prostate jesu porast PSA, suspektan digitorektalni pregled (DRP), patološki nalaz MR pretrage i atipične proliferacijske promjene visokoga gradusa.² (IA) U histološkom nalazu najvažnije je odrediti stupanj diferenciranosti karcinoma ili Gleasonov zbroj (zbroj najčešće zastupljenoga gradusa i drugog najčešće zastupljenoga gradusa), ali treba navesti i status rubova i lokalizaciju tumora, a kod biopsija i postotak zahvaćenosti cilindara.⁴ (IA) Prema vrijednosti Gleasonova zbroja, lokalne proširenosti tumora (T) i vrijednosti PSA, lokalna se bolest klasificira u bolest niskog, umjerenog i visokog rizika za relaps.

Nakon što je rak prostate potvrđen biopsijom potrebno je uzeti anamnezu i klinički pregledati bolesnika.

Treba obratiti pozornost na postojanje čimbenika rizika, simptome bolesti kao što su promjene u mokrenju, boli u donjem dijelu trbuha, leđa ili kostiju, gubitak tjelesne mase bez drugoga specifičnog uzroka, slabost, anemija, povišena vrijednost kreatinina, što sve može upućivati na proširenu bolest.

Najvažnija pretraga kod dokazanog raka prostate jest određivanje tumorskog biljega PSA i praćenje dinamike porasta njegove vrijednosti.

Ostala laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku i biokemijske nalaze funkcije bubrega i jetre te alkalnu fosfatazu.

Kod bolesti niskog rizika nisu potrebne dodatne slikovne metode za procjenu stadija bolesti. Uz bolest umjerenog ili visokog rizika potrebno je procijeniti lokalnu proširenost i stadij bolesti. Za procjenu lokalne proširenosti rabi se multiparametrijski MR. Preporučene slikovne metode za procjenu stadija bolesti jesu scintigrafija kostiju s dodatnim rendgenskim ili CT snimkama za detekciju koštanih sekundarizama te CT ili MR trbuha i zdjelice za otkrivanje nodalnih ili visceralnih rasadnica. MR prostate (multiparametrijski MR) rabi se za otkrivanje tumora u prostati, kada su biopsije bile neuspješne, rjeđe se upotrebljava za otkrivanje lokalne proširenosti bolesti. PET/CT s kolinom ne upotrebljava se u postavljanju dijagnoze, a može se učiniti u slučaju dvojba o proširenosti bolesti, kod umjereno ili visokorizičnih bolesnika, osobito za limfne čvorove. Kod visokorizičnih bolesnika najbolja pretraga za otkrivanje koštanih rasadnica jesu aksijalni MR (multiparametrijski MR cijelog tijela), PET/CT s kolinom ili scintigrafija skeleta sa SPECT/CT-om, koja je najdostupnija.^{2,5-9} (IA, IB) Relativno novi radiofarmak 68 Ga-PSMA, koji za sada nije u uporabi u RH, otkriva više metastatskih limfnih čvorova i rano pokazuje infiltraciju koštane srži, čime PSMA-PET/CT postaje novi referentni standard u *stagingu* raka prostate.¹⁰ (IIB)

Najbolje je da odluku o dodatnoj dijagnostici i liječenju donese multidisciplinarni tim, sastavljen od internističkog onkologa i/ili radioterapijskog onkologa, urologa, radiologa i patologa, uz poštovanje želje i aktivnosti života bolesnika.

Rak prostate – minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na rak prostate upućuje se urologu, koji će se, prema dinamici porasta PSA i nalazu digitorektalnog pregleda, odlučiti za biopsiju prostate,
2. kod negativnog nalaza biopsije, a visoke sumnje na rak prostate, preporučuje se multiparametrijski MR prostate,
3. nakon histološkog dokaza raka prostate, potrebno je utvrditi proširenost bolesti. Izbor dijagnostičkih pretraga ovisi o tome je li bolest niskog, srednjeg ili visokog rizika od povrata, postoje li dodatni simptomi i koliko je očekivano trajanje života,
4. glavne dijagnostičke pretrage kod dokazanog raka prostate jesu određivanje vrijednosti PSA i praćenje dinamike porasta,
5. kod bolesti niskog rizika nisu potrebne dodatne dijagnostičke pretrage,
6. kod bolesti umjerenog i visokog rizika potrebno je učiniti scintigrafiju kostiju, CT trbuha i zdjelice s pogledom na kosti ili CT prsnog koša, trbuha i zdjelice s pogledom na kosti,
7. PET/CT s kolinom nije indiciran u postavljanju dijagnoze raka prostate, a katkad se rabi pri određivanju inicijalne proširenosti bolesti kod visokorizičnih bolesnika,
8. najbolje je da odluku o potrebnoj dijagnostici i načinu liječenja određuje multidisciplinarni tim.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M i sur.; European Association of Urology. 2016 EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ i sur. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027–35.
4. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228–42.
5. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6):2122–7.
6. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A i sur. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3281–7.
7. Pasoglou V, Larbi A, Collette L i sur. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified 'all-in-one' imaging approach? *Prostate* 2014;74(5):469–77.
8. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503–13.
9. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl. 5):v69–77.
10. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I i sur. Diagnostic efficacy of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016; 195(5):1436–43.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka testisa

Prema podacima Registra za rak, u 2014. godini u Republici Hrvatskoj (RH) stopa učestalosti raka testisa iznosila je 9,4/100.000, odnosno ukupno su zabilježena 194 nova slučaja. U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je bila u 51% lokalizirana, u 7% proširena u regionalne limfne čvorove, u 6% postojale su udaljene rasadnice, a u 36% točan je stadij bolesti u trenutku dijagnosticiranja nepoznat.¹

Uzrok nastanka raka testisa još nije poznat. Smatra se da su uz genske čimbenike važni i utjecaji okoliša u ranoj fazi života. Vjerojatno najvažniji čimbenik rizika od nastanka germinativnih tumora jest prijašnja anamneza testikularnog karcinoma.

Za rak testisa poznato je da se javlja obiteljski: braća i sinovi bolesnika imaju viši rizik. Međutim, nije dokazano da je nasljedan, jer samo 1 – 2% bolesnika s rakom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu.

Rizik od nastanka raka testisa povišen je u pacijenata s kriptorhizmom (4 – 8 puta viši nego u općoj populaciji). U Klinefelterovu sindromu, koji karakterizira kariotip 47XXY, povišen je rizik od nastanka tumora zametnih stanica u medijastinumu.²

U svakog bolesnika potrebno je učiniti klinički pregled kojim se najčešće nađe bezbolni čvor u testisu, koji se fizikalnim pregledom ne može odvojiti od samog testisa, ili povećanje cijelog testisa. Premda ne često, mogu biti prisutni simptomi epididimitisa i orhitisa (bolnost, crvenilo). Simptomi proširene bolesti jesu boli u lumbalnim regijama, obostrana ginekomastija, boli u abdomenu, mučnina i konstipacija, suhi kašalj, hemoptize, febrilitet, gubitak tjelesne težine i neurološki simptomi.

Najvažnija pretraga u dijagnostici raka testisa jest ultrazvuk (UZ) obaju testisa (cijelog skrotuma). UZ je obvezatna pretraga i kod mlađih bolesnika koji imaju tumor u retroperitoneju, medijastinumu ili diseminiranu bolest, ili imaju povišene tumorske biljege beta-HCG ili alfa-FP, a nemaju palpabilan tumor u testisima. Preporučuje se i u praćenju bolesnika s visokim rizikom od raka testisa (kriptorhizam, atrofijski testis, inhomogenost parenhima).

Tumorski biljezi alfa-fetoprotein (α -FP), beta-podjedinica humanoga korionskoga gonadotropina (β -HCG) i laktat dehidrogenaza (LDH) nužni su za postavljanje dijagnoze i trebaju biti učinjeni prije orhidektomije.³ (IA)

Dijagnoza raka testisa postavlja se histološki, nakon radikalne orhidektomije ingvinalnim pristupom. Dijagnoza ekstragonadalnoga germinativnog tumora postavlja se biopsijom, kojoj treba prethoditi UZ pregled testisa radi isključenja germinativnog tumora u testisima.

Prije liječenja obvezatno je bolesniku ponuditi pohranu sjemena i informirati ga o utjecaju liječenja na plodnost.⁴ (IA)

CT trbuha i zdjelice s peroralnim i intravenskim kontrastom najbolji je način utvrđivanja proširenosti bolesti u retroperitonealne limfne čvorove. Kod granično povećanih limfnih čvorova (10 – 20 mm) i dvojbe o vrsti liječenja CT se ponavlja za šest tjedana. MR trbuha i zdjelice jednako je osjetljiv i specifičan kao i CT, ali još nije široko dostupan te se može razmotriti kao alternativa kod bolesnika alergičnih na jodni kontrast, u slučaju nejasnog CT nalaza ili zabrinutosti bolesnika zbog izloženosti zračenju. CT prsnog koša najosjetljivija je metoda za dijagnosticiranje plućnih rasadnica i sekundarizama u medijastinalnim limfnim čvorovi-

ma. Obvezatan je kod neseminomskih tumora, a može se izostaviti kod seminoma stadija I, kod kojih je dovoljno učiniti rendgenogram (RDG) pluća. MR mozga indiciran je u svim stadijima proširene bolesti, osobito u slučajevima koriokarcinoma ili u bolesnika s cerebralnim simptomima. Scintigrafija kostiju indicirana je samo ako postoje simptomi koji upućuju na koštane rasadnice.

FDG-PET/CT nema ulogu u primarnoj evaluaciji suspektoga zloćudnog tumora testisa, međutim, može se iskoristiti u *stagingu* germinativnih tumora testisa. FDG je pokazao dobru osjetljivost i specifičnost za seminome (92% i 84%), ali osjetljivost je općenito manja za neseminome (osjetljivost 77%, specifičnost 95%). FDG-PET dosad nije uvršten u međunarodne smjernice za *staging* raka testisa.^{5,6,7} (IA, IB, IIB)

Rak testisa – minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na rak testisa upućuje se urologu, a prve pretrage uz klinički pregled jesu UZ testisa i nalaz tumorskih biljega (α -FP, β -HCG i LDH) prije orhidektomije i sedam dana nakon nje,
2. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage bubrene i jetrene funkcije,
3. CT trbuha i zdjelice s peroralnim i intravenskim kontrastom. U bolesnika alergičnih na jodno kontrastno sredstvo kao alternativa može poslužiti MR trbuha i zdjelice s kontrastom,
4. RDG prsnih organa (anteroposteriorna i profilna snimka) dovoljan je kod seminoma stadija I,
5. CT prsnog koša mora se učiniti kod neseminomskih tumora te seminoma viših stadija,
6. CT ili MR mozga treba učiniti ako postoje neurološki simptomi te u slučaju multiplih plućnih rasadnica i visokog β -HCG-a,
7. scintigrafija kostiju indicirana je samo ako postoje simptomi koji upućuju na koštane rasadnice,
8. PET/CT nije indiciran u postavljanju dijagnoze, ali se može iskoristiti u određivanju proširenosti bolesti jedino prema indikaciji multidisciplinarnog tima (MDT).

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MA, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. Lancet 2016;387(10029):1762–74.
3. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract 2013;22(1):4–11.
4. Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J i sur.; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl. 6):vi125–32.
5. Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur.; European Association of Urology. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol 2015; 68(6):1054–68.
6. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. Cancers (Basel) 2014;6(4):1821–89.
7. Bouchelouche K, Choyke PL. PET/Computed Tomography in Renal, Bladder, and Testicular Cancer. PET Clin 2015;10(3):361–74.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka jednjaka

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je 2014. godine zabilježeno ukupno 196 novih slučajeva raka jednjaka, od

kojih 168 u muškaraca i 28 u žena. To je rijedak oblik zloćudne bolesti, sa stopom incidencije 4,6/100.000 stanovnika. U 20% oboljelih bolest je u trenutku otkrivanja lokalizirana, u 27% lokalno uznapredovala, u 17% udaljeno proširena, a u 43% točan je stadij bolesti nepoznat.¹

Rak jednjaka histološki se dijeli na dva podtipa: planocelularni karcinom (engl. *Squamous cell carcinoma* – SCC) i adenokarcinom (AC). Svaki od navedenih karcinoma biološki je različita bolest, s različitom prognozom.²

Najvažniji etiološki čimbenici uključeni u nastanak SCC-a jednjaka jesu pušenje i pretjerana konzumacija alkohola, dok su to za AC pretilost, gastroezofagealna refluksna bolest i Barrettov jednjak.^{3,4,5,6}

Uzimajući u obzir da su isti rizični čimbenici u podlozi nastanka i drugih zloćudnih bolesti, osobito tumora dišnog sustava, u bolesnika s dokazanim rakom jednjaka bilo koje histologije treba imati na umu mogućnost postojanja sinkronih tumora u tim područjima.⁷

Dijagnoza se postavlja endoskopskim pregledom s uzimanjem uzorka za patohistološku analizu.⁸ (IIIA) Bolesnika s endoskopski dokazanim i histološki potvrđenim rakom jednjaka bilo kojega histološkog tipa potrebno je obraditi radi određivanja točnog stadija bolesti. Valja učiniti fizikalni pregled bolesnika te laboratorijsku obradu, koja uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu. Optimalna slikovna metoda za procjenu stadija bolesti jest CT prsnog koša i trbuha s kontrastom.^{9,10} (IIIA)

PET/CT nije indiciran u rutinskoj prijeoperacijskoj obradi, premda je koristan u *stagingu* bolesnika koji su pogodni za radikalnu terapiju, uključujući bolesnike koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju. PET/CT ima ograničenu korist u *T-stagingu* karcinoma jednjaka i relativno ograničenu vrijednost u detekciji lokalnih nodalnih rasadnica.^{11,12,13} Međutim, PET/CT omogućuje dijagnostiku udaljenih rasadnica, a posebno je važan u dijagnostici njihovih neuobičajenih i neočekivanih lokalizacija koje se mogu previdjeti konvencionalnim radiološkim pretragama.¹⁴ (IIIB) Endoskopski ultrazvuk (EUS) osjetljivija je metoda od PET/CT-a i MR-a u detekciji lokoregionalnih nodalnih rasadnica. Također, EUS omogućuje biopsiju suspektih limfnih čvorova.^{15,16,17} (IIIB)

Rak jednjaka – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom jednjaka upućuje se na pregled onkologu,
2. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
3. preoperativna slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša i trbuha ili MR prsnog koša i trbuha u bolesnika alergičnih na jodni kontrast,
4. endoskopski ultrazvuk (EUS) pretraga je izbora u evaluaciji lokoregionalne proširenosti bolesti,
5. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, premda je koristan u *stagingu* bolesnika koji su pogodni za radikalnu terapiju.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17(1): 38–44.

3. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85(3):340–6.
4. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL i sur. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(18): 1404–13.
5. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130(11):883–90.
6. Sharma P, McQuaid K, Dent J i sur.; AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; 127(1):310–30.
7. Lee JS, Ahn JY, Choi KD i sur. Synchronous second primary cancers in patients with squamous esophageal cancer: clinical features and survival outcome. *Korean J Intern Med* 2016;31(2):253–9.
8. Lightdale CJ. Esophageal cancer. *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 1999;94(1):20–9.
9. Wu LF, Wang BZ, Feng JL i sur. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2003;9(2):219–24.
10. Gollub MJ, Lefkowitz R, Moskowitz CS, Ilson D, Kelsen D, Felderman H. Pelvic CT in patients with esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:487–90.
11. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM i sur. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(18):3805–12.
12. Liberale G, Van Laethem JL, Gay F i sur. The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(9):942–7.
13. van Westreenen HL, Heeren PAM, van Dullemen HM i sur. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg* 2005;9(1):54–61.
14. Bruzzi JF, Truong MT, Macapinlac H, Munden RF, Erasmus JJ. Integrated CT-PET imaging of esophageal cancer: Unexpected and unusual distribution of distant organ metastases. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007;36:21–9.
15. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG i sur. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7(6):422–30.
16. van Vliet EPM, Heijenbroek-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:547–57.
17. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T i sur. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: A comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1687–91.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka želuca

Prema Registru za rak, u Republici Hrvatskoj (RH) stopa incidencije raka želuca 2014. godine iznosila je 19,3/100.000, odnosno ukupno je zabilježeno 828 novih slučajeva bolesti, od kojih 503 u muškaraca i 325 u žena. Iste godine od raka želuca umrlo je ukupno 464 muškarca i 307 žena. U 19% oboljelih bolest je u trenutku otkrivanja lokalizirana, u 31% lokalno uznapredovala, u 25% udaljeno proširena, a u 33% točan stadij bolesti je nepoznat.¹

Najvažniji etiološki čimbenici uključeni u nastanak raka želuca jesu infekcija *Helicobacter pylori* i određene prehrambene navike (velik unos slane, ukiseljene ili dimljene hrane).² Ostali egzogeni čimbenici rizika uključuju pušenje, prekomjernu konzumaciju alkohola, pretilost i profesionalnu izloženost željeznoj prašini.³ Endogeni čimbenici rizika od nastanka raka želuca jesu starija životna dob te genski i nasljedni čimbenici (sindromi obiteljske polipoze crijeva, Lynchov sindrom, Li-Fraumenijev sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom, sindrom juvenil-

ne polipoze, sindrom nasljednoga difuznog karcinoma želuca).⁴

Dijagnoza se postavlja endoskopskim pregledom s uzimanjem uzorka za patohistološku analizu. (IVC) U bolesnika s endoskopski i histološki potvrđenim rakom želuca potrebno je uzeti temeljitu anamnezu radi utvrđivanja postojanja alarmantnih simptoma kao što su disfagija, anoreksija, gubitak tjelesne mase, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta i povraćanje, jer mogu sugerirati lokalizaciju i uznapredovaliji stadij bolesti.^{5,6,7} Potrebno je ciljano ispitati obiteljsku anamnezu zloćudnih bolesti da bi se izdvojila populacija od 1 do 3% oboljelih, u kojih je rak rezultat naslijeđene genske mutacije u sklopu nekog od nasljednih predisponirajućih sindroma te je u takvih bolesnika potrebno provesti gensko testiranje i savjetovanje.⁸⁻¹⁰

Potrebno je klinički pregledati bolesnika radi utvrđivanja eventualnog postojanja visceromegalije, limfadenopatije ili ascitesa, koji mogu upućivati na uznapredovaliji stadij bolesti.

Laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu. Optimalna slikovna metoda za procjenu stadija bolesti jest CT prsnog koša i trbuha s peroralnim i intravenskim kontrastom.¹¹ (VA) MR trbuha može se učiniti u bolesnika koji iz nekog razloga ne mogu biti podvrgnuti CT pregledu (alergija na jodni kontrast), a oba su pregleda jednakovrijedna u preoperativnoj dijagnostici raka želuca.¹² PET/CT nije indiciran u rutinskoj preoperativnoj obradi, ali je koristan u detekciji jetrenih i udaljenih rasadnica gdje PET pokazuje veću osjetljivost od CT-a.¹³ Zbog slabije prostorne razlučivosti PET je ograničene vrijednosti u lokoregionalnome nodalnom *stagingu* i peritonealnom širenju bolesti.^{14,15} Treba napomenuti da su neki karcinomi želuca (mucinozni, karcinom stanica prstena pečatnjaka, slabo diferencirani adenokarcinomi) obično slabije avidni za FDG.^{15,16} (IIIB)

Rak želuca – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom želuca upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak želuca upućuje se na gensko savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
4. preoperativna slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša i trbuha s kontrastom ili MR trbuha s kontrastom u bolesnika alergičnih na jodni kontrast,
5. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ali je koristan u detekciji jetrenih i udaljenih rasadnica.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(4):302–8.
3. Lee YY, Derakhshan MH. Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Arch Iran Med* 2013;16(6):358–65.
4. Hata K, Yamamoto Y, Kiyomatsu T i sur. Hereditary gastrointestinal cancer. *Surg Today* 2016;46:1115–22.
5. Maconi G, Kurihara H, Panizzo V i sur.; Italian Research Group for Gastric Cancer. Gastric cancer in young patients with no alarm symptoms: Focus on delay in diagnosis, stage of neoplasm and survival. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(12):1249–55.
6. Bowrey DJ, Griffin SM, Wayman J i sur. Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esoph-

ago gastric cancer to be overlooked. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2006;20(11):1725–8.

7. Stephens MR, Lewis WG, White S i sur. Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2005;92:840–6.
8. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH i sur. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110(4):1020–7.
9. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70(1):50–5.
10. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D i sur.; the International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47(7):436–44.
11. Kwee RM. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:10502–9.
12. Sohn KM, Lee JM, Lee SY i sur. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *Am J Roentgenol* 2000;174:1551–7.
13. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748–56.
14. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ i sur. CT and PET in stomach cancer: Preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006(1);26:143–56.
15. Hopkins S, Yang GY. FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2011;2:39–44.
16. Stahl A, Ott K, Weber WA i sur. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(2):288–95.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka debelog i završnog crijeva

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa incidencije raka debelog crijeva 2014. godine iznosila 88/100.000, a završnog crijeva 56,4/100.000. Ukupno je zabilježeno 2110 novih slučajeva raka debelog crijeva (1250 u muškaraca i 860 u žena) i 982 nova slučaja raka završnog crijeva (619 u muškaraca i 363 u žena). Od raka debelog crijeva umrlo je ukupno 783 muškarca i 553 žene, a od raka završnog crijeva 454 muškarca i 146 žena. U ukupno 25% oboljelih bolest je u trenutku otkrivanja lokalizirana, u 35% regionalno proširena, u 19% udaljeno proširena, a u 26% točan je stadij bolesti nepoznat.¹

Endogeni čimbenici rizika od nastanka raka debelog i završnog crijeva jesu starija životna dob (više od 90% raka debelog crijeva pojavljuje se u bolesnika starijih od 50 godina) te genski i nasljedni čimbenici (osobna i obiteljska anamneza adenomatoznih polipa, obiteljska anamneza raka debelog crijeva, preegzistirajuće upalne bolesti crijeva, nasljedni sindromi obiteljske polipoze crijeva, sindrom nasljednoga nepolipoznog raka debelog crijeva – Lynchov sindrom). Okolišni čimbenici rizika uključuju prehrambene navike pojedinca (povećan unos masne hrane, crvenog mesa, smanjen unos vlakana), povećanu tjelesnu masu, tjelesnu neaktivnost, pušenje i pretjeranu konzumaciju alkohola.²

U Hrvatskoj postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog i završnog crijeva, koji obuhvaća sve žene i muškarce u dobi od 50 do 74 godine i sastoji se od testiranja na okultno krvarenje u stolici svake dvije do tri godine, a osobe s pozitivnim nalazom pozivaju se na kolonoskopski pregled radi utvrđivanja uzroka krvarenja.³

U bolesnika s potvrđenim rakom debelog ili završnog crijeva potrebno je primarno uzeti temeljitu anamnezu da

bi se utvrdilo postojanje čimbenika rizika koji su mogli pridonijeti nastanku zloćudne bolesti. Podaci o promjenama u pražnjenju crijeva, bolima u trbuhu, gubitku tjelesne mase bez drugoga specifičnog uzroka, slabosti, anemiji i manjku željeza u krvi mogu upućivati na lokaciju primarnog tumora i stadij bolesti, a važni su jer su povezani s lošijom prognozom.⁴ (IIIA) Osobit je naglasak potrebno staviti na sustavno i ciljano ispitivanje obiteljske anamneze zloćudnih bolesti i postojanje premalignih stanja da bi se izdvojila populacija od 10 do 15% oboljelih u kojih je, zbog sumnje na postojanje nasljedne predispozicije, potrebno provesti detaljniju procjenu rizika u obliku genskog testiranja i savjetovanja.⁵

Bolesnika valja klinički pregledati radi utvrđivanja eventualnog postojanja visceromegalije, limfadenopatije ili ascitesa, koji mogu upućivati na uznapredovaliji stadij bolesti.

Svakom bi bolesniku, ako je moguće, preoperativno trebalo učiniti totalnu kolonoskopiju radi patohistološke potvrde zloćudne bolesti, potvrde lokalizacije tumora i utvrđivanja eventualnog postojanja sinkronih tumora (zloćudnih i dobroćudnih).

U simptomatskih bolesnika, u kojih se nije mogla učiniti totalna kolonoskopija (zbog opstrukcije tumorom, kompleksne anatomije ili nepodnošenja pretrage), indicirano je učiniti CT kolonografiju, dok je bolesnicima u kojih kolonoskopija nije potpuno izvedena zbog neadekvatne pripreme indicirano ponavljanje pretrage. CT kolonografija osjetljiva je metoda za otkrivanje karcinoma debelog crijeva, no bez mogućnosti uzimanja uzoraka tkiva.⁶ (IIIB) Navedena pretraga rezervirana je za bolesnike bez potpune mehaničke opstrukcije.^{7,8}

Laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, uz određivanje vrijednosti tumorskog biljega karcinoembrionalnog antigena (CEA).

Svim bolesnicima s potvrđenim rakom završnog crijeva potrebno je učiniti MR završnog crijeva, radi procjene opsega kirurškog zahvata i probira bolesnika koji su kandidati za prijeoperacijsko antineoplastično liječenje. Endoskopski ultrazvuk može se rabiti kod malih tumora, kao dio dijagnostičke obrade za procjenu eventualne mogućnosti endoskopske kirurgije.^{9,10,11} (IIIA)

Optimalna slikovna metoda za procjenu stadija bolesti jest CT prsnog koša, trbuha i zdjelice s aplikacijom intravenskog i peroralnog kontrasta.¹² (IIIA) MR trbuha s kontrastom, uz CT prsnog koša bez kontrasta, može se razmotriti u bolesnika u kojih je kontraindicirana primjena jednog kontrasta ili kod neadekvatnog nalaza CT-a.¹³ PET/CT nije indiciran u rutinskoj prijeoperacijskoj obradi,¹⁴ međutim, ima važnu ulogu u bolesnika sa sinkronim rasadnicama u vrijeme prezentacije tumora, koje su prikladne za resekciju, kao i u objašnjenju dvosmislenih nalaza konvencionalnih radioloških pretraga. Upotreba FDG-PET/CT-a mijenja planirani način liječenja u 30% slučajeva.^{15,16} (VC)

Rak debelog crijeva – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom debelog crijeva upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak debelog crijeva upućuje se na gensko savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, uz određivanje tumorskog biljega CEA,

4. svakog bolesnika valja prijeoperacijski uputiti na kolonoskopski pregled,
5. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša, trbuha i zdjelice, uz aplikaciju intravenskog i peroralnog kontrasta. U bolesnika koji su alergični na jodni kontrast navedena se pretraga može zamijeniti MR-om trbuha i zdjelice s kontrastom,
6. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ali se može razmotriti u bolesnika sa sinkronim rasadnicama u vrijeme prezentacije tumora.

Rak završnog crijeva – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom završnog crijeva upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak debelog crijeva upućuje se na gensko savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, uz određivanje tumorskog biljega CEA,
4. svaki bolesnik treba prijeoperacijski obaviti kolonoskopski pregled,
5. svaki se bolesnik upućuje na prijeoperacijski MR zdjelice,
6. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša i trbuha, uz aplikaciju intravenskog i peroralnog kontrasta. U bolesnika koji su alergični na jodni kontrast navedena se pretraga može zamijeniti MR-om trbuha s kontrastom,
7. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ali se može razmotriti u bolesnika sa sinkronim rasadnicama u vrijeme prezentacije tumora.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. Haggard F, Boushey R. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009; 22:191–7.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za nacionalne programe probira u odrasloj populaciji. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/preventivni-program-za-zdravlje-danas/#rak-debelo-crijevo>. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
4. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
5. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110:223–62.
6. Spada C, Stoker J, Alarcon O i sur. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. Eur Radiol 2015; 25:331–45.
7. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K i sur. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. Lancet 2013; 381:1194–202.
8. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—Systematic review and meta-analysis. Radiology 2011; 259:393–405.
9. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M i sur. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2012; 19:2212–23.

10. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:827–39.
11. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M i sur. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013;23:2522–31.
12. Brush J, Boyd K, Chappell F i sur. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in preoperative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(35):1–192, iii–iv.
13. Balthazar E, Megibow A, Hulnick D, Naidich D. Carcinoma of the colon: Detection and preoperative staging by CT. *Am J Roentgenol* 1988;150:301–6.
14. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. (2016). Dostupno na: <https://acsearch.acr.org/docs/69339/Narrative/>. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
15. Petersen RK, Hess S, Alavi A, Hoiland-Carlson PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:471–82.
16. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the management of colorectal and anal cancers. *Am J Roentgenol* 2014;203:1109–19.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka gušterače

Duktalni adenokarcinom čini više od 90% svih karcinoma gušterače.¹ Praćen je vrlo visokom stopom smrtnosti, a u Republici Hrvatskoj 2014. godine dijagnosticirano je 658 novih slučajeva, od kojih 308 u muškaraca i 350 u žena. Iste je godine od raka gušterače umrlo 325 muškaraca i 353 žene. Stopa incidencije iznosi 15,4/100.000 stanovnika, po-visuje se s dobi, a gotovo 45% bolesnika pri postavljanju dijagnoze već ima prisutne udaljene rasadnice.²

Naslijeđeni rizični čimbenici odgovorni su za nastanak barem 5 – 10% adenokarcinoma gušterače. Bolesnici iz obitelji s pozitivnom anamnezom češće obolijevaju od raka gušterače i u mlađoj životnoj dobi.³ Točan genski čimbenik za većinu se ne može odrediti, za razliku od nekih identificiranih sindroma koji sa sobom nose povišen rizik od razvoja i drugih zloćudnih bolesti kao što su sindrom nasljednog karcinoma dojka-ovarij (engl. *Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndrome* – HBOC), ataksija-teleangiektazija, Fanconijeva anemija, sindrom displastičnih nevusa (engl. *Familial Atypical Multiple Mole Melanoma* – FAMMM), obiteljska adenomatозна polipoza (engl. *Familial Adenomatous Polyposis* – FAP), Lynchov sindrom, sindrom nasljednog pankreatitisa i Peutz-Jeghersov sindrom.⁴

U pogledu probira međunarodni konzorcij *Cancer of the Pancreas Screening* donio je 2011. godine konsenzus kojim se preporučuje kontrola EUS-om ili MR/MRCP-om pojedinačno s povišenim rizikom.⁵ (IV)

U Republici Hrvatskoj trenutačno ne postoji nacionalni program ranog otkrivanja raka gušterače.

Endogeni čimbenici rizika koji se dovode u vezu s razvojem raka gušterače jesu kronična upala i ciste gušterače te šećerna bolest, a viši rizik od razvoja raka gušterače zabilježen je i u krvnim grupama A, B i AB u odnosu prema krvnoj grupi O.⁶ Nadalje, kao dodatne rizične čimbenike treba izdvojiti pušenje cigareta, adipoznost, nedostatak tjelesne aktivnosti, prehranu s velikim udjelom masti i crvenog mesa, konzumaciju alkohola te infekciju *Helicobacter pylori* i virusom hepatitisa B.⁶

Najčešći simptomi koji se javljaju kod bolesnika s rakom gušterače jesu bol u trbuhu i epigastriju, žutica, tamno obojen urin, gubitak apetita i gubitak tjelesne mase,

mučnina, bol u leđima, proljevaste stolice i povraćanje. Od znakova mogu biti prisutni i hepatomegalija, ascites, palpabilna masa u trbuhu, limfadenopatija, kaheksija te tromboflebitis. Klinička prezentacija ovisi o lokalizaciji tumora. U usporedbi s tumorima tijela i repa, oni u glavi gušterače češće se prezentiraju žuticom koju uzrokuje opstrukcija zajedničkoga žučnog voda.⁷

Dijagnostička evaluacija bolesnika sa sumnjom na rak gušterače uključuje serološke i radiološke pretrage, a sukladno prije navedenom osnovni laboratorijski testovi razumijevaju kompletnu krvnu sliku, serumske aminotransferaze, alkalnu fosfatazu i bilirubin. Klinički najkorisniji biobiljeg jest CA 19-9, iako nije specifičan za tu bolest i često je povišen u drugim zloćudnim bolestima i bolestima hepatobilijarnog sustava. Potencijalno je koristan pri postavljanju dijagnoze, probiru, određivanju resektabilnosti, kao prognostički biljeg nakon resekcije te kao prediktivni čimbenik za odgovor na kemoterapiju.⁸ (IIB)

Kod svih bolesnika sa sumnjom na rak gušterače preporučuje se CT trbuha s arterijskom i venskom fazom kao slikovna pretraga kojom se adekvatno određuje stadij bolesti i kojom se mogu pouzdano razlučiti bolesnici koji su kandidati za resekciju od kirurški nedohvatljivih.^{9,10} Kao komplementarna pretraga CT-u u određivanju stadija bolesti rabi se magnetska rezonancija (MR), osobito za dodatnu karakterizaciju jetrenih lezija, često manjih od 1 cm, kada postoji sumnja na rak gušterače koji nije vidljiv CT-om ili postoji alergija na kontrastno sredstvo. MR s MRCP-om omogućuje istodobnu analizu parenhimskih lezija gušterače i jetre te promjena u pankreatičnom vodu i žučnim vodovima. Osim CT-a, u posljednje je vrijeme i PET/CT postao važna pretraga za određivanje stadija bolesti kod već dokazanoga primarnog raka gušterače. Iako mu je nedostatak nemogućnost definiranja malenih lezija i nije zamjena za CT s kontrastom, koristan je u identifikaciji udaljenih rasadnica, preoperativnom određivanju stadija bolesti te odlučivanju o mogućnostima kirurškog liječenja.^{11,12,13} U bolesnika s novonastalom žuticom početna, urgentno učinjena slikovna pretraga treba biti transabdominalni ultrazvuk, koji je lako dostupan i visokoosjetljiv za procjenu proširenja žučnih vodova i razine opstrukcije.¹⁴ (IIA)

Histološka potvrda nužna je za postavljanje dijagnoze. Nakon inicijalne evaluacije jedan dio bolesnika ima citološki postavljenu dijagnozu, najčešće u slučajevima kada su se prezentirali žuticom, zbog čega je učinjena endoskopska retrogradna koledokopankreatografija (ERCP). ERCP omogućuje prikaz bilijarnog sustava i žučnih vodova gušterače, no uglavnom je rezerviran za terapijske intervencije. Omogućuje uzimanje uzoraka za citološku analizu četkicom, postavljanje endobilijarne proteze i rješavanje opstrukcije kada kirurško liječenje nije opcija ili se odgađa.¹⁵ (IIA)

Uzorak stanica može se dobiti i citološkom punkcijom, koristeći se endoskopskim ultrazvukom (EUS), koji je dobra metoda i za procjenu angioin vazije ili, alternativno, perkutanom biopsijom jetrenih rasadnica ili primarnog tumora kada ne dolazi u obzir kurativna resekcija, uz viši rizik od periproceduralnih komplikacija.^{16,17} (IIA, IIB)

Rak gušterače – dijagnostički minimum:

1. svakom bolesniku sa sumnjom na rak gušterače potrebno je učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice s intravenskim kontrastom te kompletnu krvnu sliku i

biokemijsku obradu, uz određivanje tumorskog biljega CA 19-9,

- MR trbuha s kontrastom rabi se umjesto CT-a ako je bolesnik alergičan na jodni kontrast,
- MR i PET/CT komplementarne su pretrage CT-u, no nisu standardni dio rutinske obrade. PET/CT koristan je u *stagingu* bolesnika s potencijalno operabilnim adenokarcinomom gušterače, za isključenje diseminirane bolesti,
- nužna je histološka potvrda dijagnoze,
- ako histološka pretraga nije moguća, svakako valja osigurati materijal za citološku pretragu.

LITERATURA

- Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J i sur. Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. *Pancreatol* 2015;15:8–18.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
- James TA, Sheldon DG, Rajput A i sur. Risk factors associated with earlier age of onset in familial pancreatic carcinoma. *Cancer* 2004; 101:2722–6.
- Solomon S, Das S, Brand R, Whitcomb DC. Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer J* 2012;18:485–91.
- Canto MI, Harinck F, Hruban RH i sur. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62(3):339–47.
- Yadav D, Lowenfels BA. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252–61.
- Porta M, Fabregat X, Malats N i sur. Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005;7:189–97.
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:105–19.
- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST i sur. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014;270:248–60.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1727–33.
- Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Multimodality imaging of pancreatic cancer – Computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Cancer J* 2012;18: 511–22.
- Wang Z, Chen J, Liu J, Qin X, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:4808–17.
- Buchs NC, Bühler L, Bucher P i sur. Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:657–62.
- Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, Källskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: Prospective cohort analysis. *Radiology* 1999;213:107–11.
- Nallamothu G, Hilden K, Adler DG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: What you need to know. *Hosp Pract* 2011;39:70–80.
- Brugge W, DeWitt J, Klapman J i sur. Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal* 2014;11:9.
- Okasha H, El-Kassab M, El-Gemeie E i sur. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses. *Endosc Ultrasound* 2013;2:190.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka žučnog sustava

Rak žučnog mjehura i rak žučnih vodova pripadaju rijetkim, a izrazito letalnim zloćudnim tumorima, dijelom

i zbog činjenice da su prilikom otkrivanja već lokalno uznapredovali ili metastazirali. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, u 2014. godini incidencija raka žučnog mjehura iznosila je ukupno 6,3 bolesnika na 100.000 ljudi, a raka žučnih vodova 5,6 na 100.000. Broj novih slučajeva raka žučnog mjehura u 2014. godini iznosio je 53 u muškaraca i 98 u žena, dok je za žučne vodove iznosio 60 u muškaraca i 66 u žena (bolesnici s intrahepatalnim karcinomima žučnih vodova ubrojani su u statistiku raka jetre).¹

Rizični čimbenici za nastanak raka žučnog mjehura dugotrajna su kolecistolitijaza, i to rizik proporcionalno raste s veličinom kamenca,² zatim starija životna dob, pretilost, ženski spol,³ kronična upala žučnog mjehura (porculanski žučni mjehur), polipi žučnog mjehura,⁴ upalne bolesti crijeva, polipoza kolona, *H. pylori* i *H. bilis* u žučnom soku,^{5,6,7,8} anomalije spojeva pankreatično-bilijarnih vodova,^{9,10,11} neki lijekovi (metildopa, izoniiazidi, estrogeni), ekspozicija teškim metalima i pušenje.¹²

Karcinomi žučnih vodova (kolangiokarcinomi) sporadični su i za većinu se bolesnika ne može precizirati specifičan rizični čimbenik. Postoje čimbenici koji povisuju rizik od njihova nastanka, a to su, prije svega, primarni sklerozirajući kolangitis (PSC), koledokolitijaza, kolecistolitijaza i hepatolitijaza, virusni hepatitis (HBV, HCV), ciroza jetre neovisno o etiologiji, kongenitalne anomalije bilijarnog stabla (Carolijeva bolest, kongenitalna jetrena fibroza, ciste koledokusa, bilijarno-entalne anastomoze te infestacija jetrenim metiljem (najčešće u dalekoistočnim zemljama)).¹³

Za karcinome bilijarnog sustava ne postoji adekvatna probirna metoda. U redovitom praćenju od mjerodavnih užih specijalista trebali bi biti visokorizični bolesnici sa PSC-om, Carolijevom bolešću, kroničnom infekcijom HCV-om i HBV-om te ostali kod kojih se očekuje viša incidencija karcinoma bilijarnog sustava.

Najčešće dobroćudne bolesti koje diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir jesu kamenci i polipi žučnog mjehura, empijom žučnog mjehura, leiomiomi žučnog mjehura, kamenci žučnih vodova, strikture, bilijarni adenomi i cistadenomi, hamartomi, pankreatitis, dispepsija, pneumonija, subdijafragmalni apsces i limfadenopatija s kompresijom žučnih vodova.

Potvrđen je devet puta viši rizik od nastanka raka bilijarnog sustava u ljudi s nasljednim nepolipoznim kolorektalnim rakom (engl. *hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC).^{14,15,16}

Od anamnestičkih podataka važne su prijašnje epizode litijaze žučnih putova i poznate neke od gore navedenih bolesti (infekcija virusom hepatitisa, alkoholna ciroza jetre, PSC, upalne bolesti crijeva).

Karcinome bilijarnog sustava dijelimo na karcinome žučnog mjehura, kolangiokarcinome i karcinome Vaterove ampule. Karcinome žučnih vodova (kolangiokarcinome) dijelimo na intrahepatalne, perihilarne (najčešći je Klatskinov tumor) i distalne karcinome žučnih vodova. Navedena je podjela važna zbog različite biologije bolesti i zbrinjavanja tih tumora te razlika u kliničkoj prezentaciji.¹⁷ Općenito, proksimalniji tumori najkasnije daju simptome, dok se oni distalniji često prezentiraju prije, zbog opstrukcije žučnih vodova.

Od općih simptoma mogu biti prisutni mučnina, povraćanje, slabost, inapetencija, tupe boli u području gornjega desnog kvadranta trbuha i epigastrija, gubitak tjelesne mase, steatoreja, svijetle stolice, tamno obojeni urin, noćna znojenja i kaheksija.

Od kliničkih znakova mogu biti prisutni žutica kože i sklera, ekzorijacije kože zbog pruritusa, hepatomegalija ili palpabilni žučni mjehur.

Karcinomi žučnog mjehura i intrahepatalni kolangiokarcinomi najčešće su asimptomatski u ranoj fazi, dok u podmakloj fazi češće asociraju na zloćudnu bolest zbog pripadajućih tegoba (slabost, gubitak tjelesne mase) nego na litijazu, koja je česta diferencijalna dijagnoza. Kod ekstrahepatalnih karcinoma, karcinoma Vaterove papile i karcinoma žučnog mjehura češća je inicijalna prezentacija bezbolnom žuticom, zbog širenja karcinoma bilijarnim putovima ili u hepatoduodenalni ligament i kompresije žučnih vodova, uz moguću pojavu kolangitisa.¹⁷ Karcinom Vaterove ampule može se prezentirati i simptomima ileusa, zbog rasta tumorske mase u lumen crijeva. Osim toga, može biti prisutna i mikrocitna anemija, zbog okultnog krvarenja.

Osnovna laboratorijska dijagnostika u ovakvih bolesnika trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku te biokemijske pretrage: bilirubin, alkalnu fosfatazu, gama-glutamilttransferazu i aminotransferaze te koagulogram.

Specifični tumorski biljezi za bilijarni sustav ne postoje. Pri sumnji na pojavu ovih karcinoma može se odrediti serumska vrijednost CEA i CA 19-9, a u slučajevima intrahepatalnih kolangiokarcinoma α -FP. Oni služe samo kao pomoć pri postavljanju dijagnoze, koja se mora temeljiti na slikovnoj, odnosno histološkoj potvrdi bolesti. Povišene vrijednosti CA 19-9 mogu biti prisutne i kod dobroćudnih stanja. Kod bolesnika sa PSC-om, kod kojih su jetreni nalazi otprije patološki, deterioracija općeg stanja uz porast CA 19-9 može biti znak maligne alteracije.¹⁷

Pojave li se bezbolni ikterus i/ili znatno oštećenje jetrene funkcije, indicirana je žurna hospitalna obrada budući da se ambulantnom obradom smanjuje vjerojatnost radikalne resekcije potencijalno zloćudne bolesti. U tom kontekstu često je prva slikovna metoda ultrazvuk (UZ) trbuha, zbog brze (ali neprecizne) vizualizacije jetre i žučnih vodova.

Slikovna pretraga za adekvatno određivanje stadija karcinoma bilijarnog sustava jest CT trbuha (i prsnog koša pri sumnji na proširenu bolest) s intravenskim kontrastom. Nakon toga često slijedi i magnetska rezonancija abdomena (MR)^{17,18,19} (IA, IB) za intrahepatalne karcinome, a za ekstrahepatalne endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) s uzimanjem uzoraka karcinoma za citologiju četkicom (*brush*) i/ili kolangiopankreatografija uporabom magnetske rezonancije (MRCP) i/ili perkutana transhepatalna pankreatografija (PTC).

Za evaluaciju lokalne limfadenopatije rabimo endoskopski ultrazvuk (EUS) s biopsijom i dobivanjem uzoraka tkiva za citologiju aspiracijom tankom iglom (engl. *fine needle aspiration* – FNA).²⁰ (IA, IB) PET/CT u određivanju stadija karcinoma žučnih vodova nije rutinski indiciran, ali može se iskoristiti u slučajevima nejasnih nalaza, osobito intrahepatalnih kolangiokarcinoma. Osjetljivost i specifičnost puno su manje (55% i 33%) kod ekstrahepatalnih karcinoma, kao i pri detekciji involviranih lokoregionalnih limfnih čvorova (12% i 96%). U potencijalno resektabilnih bolesnika, nakon inicijalne radiološke evaluacije, može se učiniti radi isključenja ili potvrde suspektne udaljene diseminacije bolesti (okultne rasadnice).^{17,19-23} (IA, IB)

Zaključno se može reći da finalna patohistološka dijagnoza mora biti dobivena prije početka specifičnog onkološkog liječenja (adjuvantnog ili palijativnog), ali nije

presudna za kirurški zahvat u bolesnika s visokosuspektnim, potencijalno resektabilnim karcinomom bilijarnog sustava i ne smije ga odgađati.¹⁹ (IA)

Rak žučnog sustava – minimum dijagnostike:

1. kvalitetna anamneza i pažljiv klinički pregled,
2. laboratorijska obrada: kompletna krvna slika, biokemijske pretrage s naglaskom na hepatogram i koagulogram, tumorski biljezi (CA 19-9, CEA) kao dodatni potvrdni nalaz radnoj dijagnozi, a ne kao dijagnostičko sredstvo,
3. RDG srca i pluća,
4. CT trbuha s intravenskim kontrastom (+ CT prsnog koša bez kontrasta pri sumnji na proširenu bolest)
5. ERCP ili EUS s uzimanjem uzoraka tkiva (FNA ili *brush*-citologija), MR trbuha (proksimalni kolangiokarcinomi) ili MRCP (distalni karcinom) ili
6. PH uzorak dobiven kirurškim zahvatom,
7. PET-CT nije rutinski indiciran u *stagingu*, ali je koristan u potencijalno operabilnom tumoru za isključenje diseminirane bolesti.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167–76.
3. Pandey M, Shukla VK. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12:269–72.
4. Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F i sur. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:446–50.
5. Kobayashi T, Harada K, Miwa K, Nakanuma Y. Helicobacter genus DNA fragments are commonly detectable in bile from patients with extrahepatic biliary diseases and associated with their pathogenesis. *Dig Dis Sci* 2005;50:862–7.
6. Murata H, Tsuji S, Tsujii M i sur. Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;1:90–4.
7. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y i sur. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis* 2002;23:1927–31.
8. Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S i sur. Association between Helicobacter bilis in bile and biliary tract malignancies: H. bilis in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Japanese J Cancer Res* 2002;93:842–7.
9. Sugiyama M, Atomi Y. Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. *Br J Surg* 1998;85:911–6.
10. Sugita R. Pancreaticobiliary reflux as a high-risk factor for biliary malignancy: Clinical features and diagnostic advancements. *World J Hepatol* 2015;7:1735–41.
11. Funabiki T, Matsubara T, Ochiai M i sur. Surgical strategy for patients with pancreaticobiliary maljunction without choledochal dilatation. *Keio J Med* 1997;46:169–72.
12. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder cancer in the 21st century. *J Oncol* 2015;2015:1–26.
13. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383: 2168–79.
14. Fernandez E, Vecchia C La, Avanzo BD, Negri E, Vecchia C La, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:209–12.
15. Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: A nationwide epidemiological study from Sweden. *Gut* 2003;52:592–6.
16. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E i sur. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–8.
17. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:512–22.
18. Löhe F, Meimarakis G, Schauer C, Angele M, Jauch KW, Schauer RJ. The time of diagnosis impacts surgical management but not the outcome of patients with gallbladder carcinoma. *Eur J Med Res* 2009;14:345–51.

19. *Eckel F, Brunner T, Jelic S.* Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22:vi40–4.
20. *Blechacz B, Gores GJ.* Cholangiocarcinoma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008;48:308–21.
21. *Dwivedi AND, Jain S, Dixit R.* Gall bladder carcinoma: Aggressive malignancy with protean loco-regional and distant spread. *World J Clin Cases* 2015;3:231–44.
22. *Kluge R.* Positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001;33:1029–35.
23. *Ruys AT, Bennink RJ, van Westreenen HL i sur.* FDG-positron emission tomography/computed tomography and standardized uptake value in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2011;13:256–62.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja hepatocelularnog karcinoma

Prema Registru za rak, u 2014. godini hepatocelularni karcinom (HCC), kao najčešći primarni rak jetre, iznosio je tek 3% od ukupnog broja novootkrivenih karcinoma u muškaraca, dok kod žena pripada u rijetke karcinome. U 2014. godini bilo je 448 novootkrivenih primarnih karcinoma jetre (bez specifikacije udjela samo HCC-a), od čega su 283 u muškaraca i 165 u žena.¹

Glavni rizični čimbenik za razvoj HCC-a jest ciroza jetre, bez obzira na etiologiju. Najčešće je u podlozi virusna infekcija (hepatitis B ili C), zatim toksini (alkohol, aflatoxin), metabolički poremećaj (nealkoholni steatohepatitis, šećerna bolest, hemokromatoza) ili imunosni poremećaj (primarna bilijarna ciroza, autoimunski hepatitis).²

Bolesnici u ranoj fazi HCC-a obično su bez simptoma, osim onih vezanih uz njihovu kroničnu bolest jetre. Češće tek u kasnijoj fazi dolazi do pojave hepatomegalije, boli u gornjem dijelu abdomena, gubitka tjelesne mase i nedostatka apetita, ascitesa, splenomegalije, febriliteta i svrbeža. Također, može doći i do akutnog intraperitonealnog krvarenja zbog rupture tumora.^{3,4}

Probir se u zdravoj populaciji ne provodi zbog omjera troškova i koristi. Suprotno tomu, u pojedinaca s povišenim rizikom od razvoja HCC-a preporučuje se nadzor i trebao bi se provoditi probir.⁵

U navedenu, visokorizičnu skupinu pripadaju bolesnici s cirozom jetre kako je već spomenuto, bolesnici s infekcijom HBV-om s više od 105 kopija virusa u serumu, bolesnici s infekcijom HCV-om i premostivom fibrozom, autoimunskim hepatitisom, bolesnici s nasljednom hemokromatozom, primarnom bilijarnom cirozom i bolesnici na listi za transplantaciju jetre.

Za sve njih preporučuje se učiniti transabdominalni ultrazvuk (UZ) svakih šest mjeseci.^{3,6–10} (IA, IB)

Pri pojavi novonastalih simptoma, odnosno znakova u ovih je bolesnika indicirano učiniti dodatnu obradu.

Inicijalna obrada najčešće uključuje procjenu jetrene funkcije i UZ jetre kao brzu, jeftinu i dostupnu slikovnu dijagnostičku metodu. Za procjenu jetrene funkcije potrebno je učiniti nalaz krvne slike, aminotransferaza, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina, protrombinskog vremena (internacionalni normirani omjer) i vrijednost serumskih albumina. Navedeni nalazi i kliničko stanje bolesnika (prisutna encefalopatija) nužni su za izračun Child-Pughova stadija, kojim se bolesnik, s obzirom na težinu ciroze, klasificira u stadij A, B ili C. Ovisno o njemu, a u kombinaciji s procjenom općega tjelesnog stanja bolesnika (ECOG performance status),

slijede daljnje odluke o terapiji bolesnika s potvrđenim HCC-om.⁶ (IB)

Alfa-fetoprotein (α -FP) dugo se rabi kao biljeg za HCC iako nije dovoljno osjetljiv ni specifičan za postavljanje dijagnoze.¹¹ (IIA) U bolesnika koji boluju od kroničnih bolesti jetre praćenje α -FP-a ne otkrije mnogo HCC-a, dok u drugih pacijenata može neopravdano pobuditi sumnju na zloćudnu bolest. Poznato je da su povišene vrijednosti α -FP-a indikativnije za nezaražene pacijente.^{11,12} Sukladno navedenom, određivanje α -FP-a kao dodatne nadzorne metode nema dovoljnu specifičnost i osjetljivost te se može rabiti samo kad UZ nije dostupan, a njegova je dijagnostička vrijednost tek u kombinaciji s drugim pretragama.^{13,14} (IIA, IIB)

Za postavljanje histološke dijagnoze HCC-a potreban je uzorak tumorskog tkiva dobiven perkutanom biopsijom ili kirurškom resekcijom,¹⁵ uz napomenu da negativan nalaz biopsije ne isključuje dijagnozu karcinoma i nosi rizik od rasapa bolesti.^{15,16} (III) Kod bolesnika s poznatom cirozom jetre i lezijom/lezijama većim od 20 mm u promjeru patohistološki dokaz nije nuždan i dijagnoza se može postaviti s pomoću tzv. neinvazivne metode za radiološku karakterizaciju tumora, koja razumijeva višefazni CT ili dinamičko snimanje MR-om, uz primjenu kontrastnog sredstva. Tada se dijagnoza postavlja temeljem nalaza hipervaskularnosti tumora u arterijskoj fazi, uz vensko ispiranje u portalnoj, ili odgođenim fazama.^{17,18,19} (III, IV) Za lezije od 10 do 20 mm potrebna je histološka potvrda, dok se one manje od 10 mm prate slikovnim metodama.²⁰ Angiografija i PET-CT nisu preporučene metode za dijagnostiku HCC-a.²⁰ (IA)

Osjetljivost FDG-PET/CT-a u detekciji HCC-a zadovoljava samo pri umjerenom ili slabo diferenciranom HCC-u. Intenzivna akumulacija FDG-a u HCC-u prediktivna je za lošu prognozu. Osim FDG-a, rabi se ¹⁸F-fluorokolin koji pokazuje bolju detektabilnost za dobro diferencirane HCC-e (75%) nego za slabo diferencirane (25%). Mnoge studije sugeriraju da ¹⁸F-fluorokolin poboljšava točnost detekcije HCC-a u *stagingu* (pretraga se može obaviti u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Zagreb). Indikacija za PET/CT jest procjena bolesnika s HCC-om koji se razmatraju za transplantaciju ili radikalnu terapiju.^{21,22} (IA)

HCC – minimum dijagnostike:

1. laboratorijska dijagnostika: KKS, kompletna biokemija (uključivo i vrijednost serumskog albumina) i koagulogram (INR),
2. UZ hepatobilijarnog sustava, a pri sumnji na visokosuspektni HCC bolest valja dokazati s pomoću
3. višefaznog CT-a/MR-a ili
4. biopsijom jetre (za lezije između 10 i 20 mm, ili veće od 20 mm s vaskularnim prikazom atipičnim za HCC),
5. indikacija za PET/CT jest procjena bolesnika s HCC-om koji se razmatraju za transplantaciju. Za dobro diferencirane HCC-e preporučuje se ¹⁸F-fluorokolin, a za slabo diferencirane ¹⁸F-FDG.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD.* Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008;14:4300–8.

3. *El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR.* Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752–63.
4. *Kew M, Dos Santos H, Sherlock S.* Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971;4:408–11.
5. *Lindi J, Hyde G.* Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003;79:307–12.
6. *Bruix J, Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36.
7. *Bruix J, Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020–2.
8. *Chen CJ, Yang HI, Su J i sur.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73.
9. *Singal A, Volk ML, Waljee A i sur.* Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.
10. *Sato T, Tateishi R, Yoshida H i sur.* Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2009;3:544–50.
11. *Farinati F, Marino D, De Giorgio M i sur.* Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006;101:524–32.
12. *Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM i sur.* Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570–5.
13. *Collier J, Sherman M.* Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273–8.
14. *Lok AS, Sterling RK, Everhart JE i sur.* Des-γ-carboxy prothrombin and α-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493–502.
15. *The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia.* Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658–64.
16. *Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF.* Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592–6.
17. *Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C.* Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162–70.
18. *Forner A, Vilana R, Ayuso C i sur.* Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
19. *Bruix J, Sherman M, Llovet JM i sur.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421–30.
20. *Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M i sur.* The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638–44.
21. *Bertagna F, Bertoli M, Bosio G i sur.* Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2014;8:493–500.
22. *Talbot JN, Fartoux L, Balogova S i sur.* Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med* 2010;51:1699–1706.

Minimum dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja neuroendokrinih novotvorina (NEN)

Neuroendokrine novotvorine heterogena su skupina rijetkih, različito diferenciranih tumora, za koje u Registru za rak Republike Hrvatske ne postoji podatak o učestalosti.

S obzirom na lokalizaciju, ovi se tumori dijele na gastroenteropankreatične (GEP-NET), koji čine oko 80% neuroendokrinih novotvorina, te NEN pluća i timusa. Globalna incidencija GEP-NET-a iznosi 5,25 na 100.000, dok je incidencija bronhalnih NEN-a 1,57 na 100.000, a NEN-a timusa 0,02 na 100.000.¹

Ne postoje jasno definirani čimbenici rizika od nastanka ovih rijetkih novotvorina. Mogu se pojaviti sporadično

ili u sklopu nasljednih obiteljskih sindroma kao što su multipla endokrina neoplazija (MEN I i II), von Hippel-Lindauov sindrom (VHL), tuberoskleroza i neurofibromatoza.^{1,2}

U Hrvatskoj ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja neuroendokrinih novotvorina.

U bolesnika s histološki potvrđenim NEN-om potrebno je uzeti temeljitu anamnezu da bi se utvrdilo eventualno postojanje nasljednih sindroma, uz detaljno ispitivanje obiteljske anamneze zloćudnih i drugih bolesti. Budući da ovi tumori mogu izlučivati različite hormone i njima slične produkte, važno je obratiti pozornost na postojanje drugih bolesti kao što su želučani ulkusi, poremećaji paratiroidne žlijezde, promjene u razini glukoze u krvi, abnormalna pretilost u sklopu Cushingova sindroma, eventualno postojanje akromegalije.³ U sklopu karcinoidnog sindroma kod diseminacije u jetru pojavljuju se proljevi, napadaji crvenila lica, zaduha, kao i moguće kardijalne tegobe.^{4,5} Podaci o hemoptizama, kašlju, rekurentnim pneumonijama i zaduhi mogu upućivati na postojanje bronhopulmonalnog NEN-a.⁶

Potrebno je provesti temeljit klinički pregled radi utvrđivanja lokalnog statusa ili udaljene diseminacije. Postojanje crvenila lica, teleangiektazija, hepatomegalije, sindroma gornje šuplje vene, zatajenja srca, Cushingova sindroma i akromegalije mogu biti klinički znakovi u sklopu ove heterogene skupine bolesti.

Svakom bi bolesniku preoperativno trebalo učiniti biopsiju tumora radi histološke potvrde bolesti. Bolesnicima s GEP-NET-om potrebno je učiniti endoskopsku obradu (gastroskopiju, totalnu kolonoskopiju), a pri sumnji na bronhalni NEN i bronhoskopiju (70% lokalizirano u centralnim bronhima).⁶

Laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku, procjenu funkcije jetre i bubrega te elektrolite. Analiza biobilijega treba uključivati kromogranin A (CgA), enolazu specifičnu za neuron (NSE), a pri sumnji na karcinoidni sindrom 5-hidroksi-indol octenu kiselinu (5-HIAA) u 24-satnom urinu.

Kod bolesnika s funkcionalnim tumorima, ovisno o kliničkoj prezentaciji, potrebno je izmjeriti gastrin, inzulin, glukagon, kalcitonin, paratiroidni hormon (PTH), kortizol u urinu, plazmatski adrenokortikotropin (ACTH), hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH), inzulinski faktor rasta (IGF).⁷

Preoperativna slikovna obrada trebala bi uključivati scintigrafiju somatostatinskih receptora s ¹¹¹In-pentetreotidom (Octreoscan) ili s ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC-om (Tektrotyd) te CT prsnog koša, trbuha i zdjelice, ovisno o kliničkoj prezentaciji i lokalizaciji tumora. Osnovna prednost Tektrotyda prema Octreoscanu jest kratko vrijeme poluzivota ^{99m}Tc, manje radijacijsko opterećenje i bolja kvaliteta slike.^{8–10}

¹³¹I-mIBG-scintigrafija rabi se za oslikavanje tumora neuroendokrino podrijetla, osobito onih neuroektodermalnog sustava (feokromocitomi, paragangliomi i neuroblastomi), premda i drugi neuroendokrini tumori (karcinoidi, medularni karcinom štitnjače) mogu biti vizualizirani.¹¹

Kod NEN-a timusa u dijagnostici može pomoći MR. PET/CT nije indiciran u rutinskoj preoperativnoj obradi.¹¹

FDG-PET/CT preporučuje se za oslikavanje NEN-a visokoga gradusa, s Ki67 > 20%, premda se u publiciranim radovima izvještava o pozitivnom FDG-PET-u i u NEN-u G1 (57%) i G2 (66%).^{12,13}

¹⁸F-DOPA-PET/CT služi za oslikavanje karcinoma, gastroenteropankreatičnih tumora, medularnog karcinoma štitnjače i feokromocitoma.¹⁴

Neuroendokrine novotvorine – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanom neuroendokrinom novotvorinom (NEN) upućuje se na pregled onkologa, a s obzirom na heterogenost kliničkih prezentacija, multidisciplinarnom timu u sastavu onkolog, endokrinolog, gastroenterolog, pulmolog, specijalist nuklearne medicine, kirurg, radiolog, patolog,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljednog sindroma u sklopu NEN-a upućuje se na gensko savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, kromogranin A (CgA), NSE kod slabo diferenciranih tumora, a 5-HIAA u 24-satnom urinu pri postojanju karcinoidnog sindroma,
4. ovisno o kliničkoj prezentaciji, svaki bolesnik preoperativno treba obaviti totalnu kolonoskopiju i gastroskopiju, a pri sumnji na bronhalni NEN i bronhoskopiju,
5. svakom bolesniku s karcinoidnim sindromom valja učiniti UZ srca,
6. svakom bolesniku preoperativno, ovisno o kliničkoj prezentaciji, treba učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice,
7. bolesnicima s dobro diferenciranim tumorima i povišenom razinom CgA valja učiniti scintigrafiju somatostatinskih receptora s ¹¹¹In-pentetretidom (Octreoscan) odnosno s ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC-om (Tektrotyd),
8. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi. FDG-PET preporučuje se za oslikavanje NEN-a visokoga gradusa, s Ki67 > 20%.

LITERATURA

1. 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;26:3063–72.
2. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129:484–94.
3. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727–33.
4. Ahmed A, Turner G, King B i sur. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: Results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:885–94.
5. Pasieka JL, McKinnon JG, Kinnear S i sur. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: Symposium summary. *Can J Surg* 2001;44:25–32.
6. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5–21.
7. Öberg K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med* 1997;70:501–8.
8. Artiko V, Afgan A, Petrović J i sur. Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev* 2016;19:99–103.
9. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167–83.
10. Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM i sur. Octreoscan versus FDG-PET for neuroendocrine tumor staging: A biological approach. *Ann Surg Oncol* 2015;22(7):2295–301.
11. Granberg D, Sundin A, Janson ET, Öberg K, Skogseid B, Westlin JE. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:793–9.
12. Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM. The status of neuroendocrine tumor imaging: From darkness to light? *Neuroendocrinology* 2015;101:1–17.

13. Bodei L, Kidd M, Prasad V, Baum RP, Drozdov I, Modlin IM. The future of nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors: on a clear day one might see forever. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2014;41:2189–93.
14. Nanni C, Fanti S, Rubello D. ¹⁸F-DOPA PET and PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:1577–9.

Popis sijela tumora za koja su priredene preporuke HDIO-a

Kliničke preporuke HDIO-a namijenjene svim profilima specijalista uključenim u dijagnostičku obradu novootkrivenih bolesnika sa zloćudnom bolešću (liječnicima obiteljske medicine, internističkim onkolozima, radioterapijskim onkolozima, gastroenterolozima, urolozima, kiruzima, ginekolozima, radiolozima, specijalistima nuklearne medicine) priredene su za rak bubrega, debelog crijeva, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre, maligni melanom, rak mokraćnog mjehura, NEN, planocelularni rak glave i vrata, rak pluća, prostate, sarkome, tumore središnjega živčanog sustava, testisa, tijela maternice, vrata maternice, završnog crijeva, želuca i rak žučnih vodova.

Dodatak 1 – Popis koordinatora izrade smjernica prema sijelu tumora

Rak bubrega – Željko Vojnović
Rak dojke – Filip Grubišić Čabo
Rak gušterače – Juraj Prejac
Rak jajnika – Mislav Čonkaš
Rak tijela maternice – Ljubica Vazdar
Rak vrata maternice – Ljubica Vazdar
Rak jednjaka – Mirjana Pavlović
Rak želuca – Mirjana Pavlović
Rak žučnih vodova – Irma Goršić
Rak testisa – Mislav Čonkaš
Rak jetre – Juraj Prejac
Rak debelog i završnog crijeva – Mirjana Pavlović
Maligni melanom – Davorin Herceg
Sarkomi – Davorin Herceg
Tumori SŽS-a – Tonko Herceg
Rak mokraćnog mjehura – Željko Vojnović
NEN – Ljubica Vazdar
Planocelularni rak glave i vrata – Mirjana Pavlović
Rak pluća – Marko Jakopović
Rak prostate – Dragan Trivanović

Dodatak 2 – Kategorizacija razina dokaza

- IA Dokaz proizišao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
IB Dokaz proizišao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
IIA Dokaz proizišao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
IIB Dokaz proizišao 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 proizišao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojnog autoriteta ili oboje