

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

II. dio: rak dojke, ginekološki tumori (rak jajnika, rak tijela maternice, rak vrata maternice), rak pluća, maligni melanom, sarkomi, tumori središnjega živčanog sustava, rak glave i vrata

GUIDELINES FOR USAGE OF DIAGNOSTIC PROCEDURES
PRIOR TO INITIATION OF ANTINEOPLASTIC TREATMENT
– CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL RECOMMENDATIONS
Part II. breast cancer, gynaecological malignancies (ovarial cancer, uterine cancer, cervical cancer),
lung cancer, malignant melanoma, sarcomas, central nervous system tumors, head and neck cancer

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, TAJANA SILOVSKI, ANA TEČIĆ VUGER, MIRJANA PAVLOVIĆ,
LJUBICA VAZDAR, DAVORIN HERCEG, LUKA SIMETIĆ, FILIP GRUBIŠIĆ ČABO,
MARKO JAKOPOVIĆ, GORDANA HORVATIĆ-HERCEG, IVO PEDIŠIĆ, TONKO HERCEG,
ROBERT ŠEPAROVIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Onkologija – standardi; Tumori dojke – dijagnoza; Tumori jajnika – dijagnoza; Tumori endometrija – dijagnoza; Tumori vrata maternice – dijagnoza; Plućni tumori – dijagnoza; Melanom – dijagnoza; Kožni tumori – dijagnoza; Sarkom – dijagnoza; Koštani tumori – dijagnoza; Mekotkivni tumori – dijagnoza; Tumori središnjeg živčanog sustava – dijagnoza; Tumori glave i vrata – 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 troškovi dijagnostike i liječenja raka, i zbog uvođenja novih dijagnostičkih tehnika i zbog inovativnih lijekova te metoda liječenja. Posljedično se nameće imperativ što bolje 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; Breast neoplasms – diagnosis; Ovarian neoplasms – diagnosis; Endometrial neoplasms – diagnosis; Uterine cervical neoplasms – diagnosis; Lung neoplasms – diagnosis; Melanoma – diagnosis; Skin neoplasms – diagnosis; Sarcoma – diagnosis; Bone neoplasms – diagnosis; Soft tissue neoplasms – diagnosis; Central nervous system neoplasms – diagnosis; Head and neck neoplasms – 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 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. These 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;140:92–105

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prim. dr. sc. Davorin Herceg, dr. med.; Luka Simetić, dr. med.; Tonko Herceg, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.), **Poliklinika „Radiochirurgija Zagreb“** (Tajana Silovski, dr. med.; Ivo Pedišić, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (Ana Tečić Vuger, dr. med.; Mirjana Pavlović, dr. med.; Ljubica Vazdar, dr. med.; prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.), **OB Šibenik** (Filip Grubišić Čabo, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Marko Jako-

pović, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Gordana Horvatić-Herceg, 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.

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 preporukama 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 dojke

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa incidencije raka dojke 2014. godine iznosila 119,2/100.000 stanovnika, a smrtnost 44,8/100.000 stanovnika, uz ukupno 2668 novooboljelih, od kojih su 2644 bile žene, a 24 muškarci. Ukupno je 2014. godine od raka dojke u Hrvatskoj umrla 1071 žena.¹ Rak dojke nalazi se na prvome mjestu prema učestalosti među novootkrivenim zloćudnim tumorima u žena (26%).

Brojni su čimbenici povezani s povišenim rizikom od razvoja raka dojke kao što su starija životna dob, rak dojke u mladih krvnih rođakinja, izloženost egzogenim ili endogenim ženskim spolnim hormonima, čimbenici prehrane, postojanje dobroćudnih proliferativnih bolesti dojke, neradañanje, kao i utjecaj čimbenika okoliša. No, u oko 75% oboljelih uzrok se ne može identificirati.²

U Hrvatskoj postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, koji obuhvaća žene u dobi od 50 do 69 godina, kojima se iz županijskih zavoda za javno zdravstvo svake dvije godine upućuju pozivi na mamografiju.³

Dijagnoza raka dojke postavlja se na temelju patohistološkog nalaza. Svaki citološki pozitivan ili suspektan nalaz iziskuje i patohistološku potvrdu.

U dojci mogu nastati, iako rijetko, i druge vrste zloćudnih novotvorina, kao što su limfomi, sarkomi ili melanomi. Melanom u dojci nije rak dojke.

U bolesnika s lokaliziranim rakom dojke osnovna obrada razumijeva uzimanje anamneze i fizikalni pregled, mamografiju i ultrazvuk.

U bolesnice/bolesnika s potvrđenim rakom dojke potrebno je primarno uzeti anamnezu da bi se utvrdili rizični čimbenici koji su mogli pridonijeti razvoju raka dojke te kako bi se otkrili simptomi koji upućuju na postojanje mogućih rasadnica (metastaza).

Zatim je potrebno učiniti fizikalni pregled, s posebnim naglaskom na pregled dojka i regionalnih limfnih čvoro-

va. Pregledom utvrđujemo radi li se o ranom, tj. lokaliziranom/operabilnom raku, lokalno uznapredovalom raku ili postavljamo sumnju na diseminirani (metastatski) rak dojke.

Također je važno utvrditi opće zdravstveno stanje bolesnice/bolesnika, odnosno eventualno prisutne komorbiditete.

U bolesnika koji imaju lokalno uznapredovali rak dojke (veliki primarni tumor i/ili pozitivne, metastatski promijenjene limfne čvorove u pazuhu) kao primarno liječenje u većini slučajeva indicirano je sustavno antineoplastično liječenje (kemoterapija, biološka terapija, endokrina terapija) prije kirurškog liječenja (tzv. „neoadjuvantni“ pristup ili prekirurško sustavno liječenje). Ovakav je pristup indiciran kod pojedinih agresivnijih podtipova i u ranom stadiju bolesti.

Digitalna je mamografija „zlatni standard“ slikovnih metoda prikaza dojke, i u probiru i u dijagnostici.⁴ (IA)

Ona se obično nadopunjuje UZ-om dojka i regionalnih limfnih čvorova.

Magnetska rezonancija (MR) dojka nije standardna dijagnostička pretraga. MR se rabi kod klinički pozitivnih limfnih čvorova pazuha, uz okultni primarni tumor u dojci ili Pagetovu bolest bradavice, bez jasnog nalaza primarnog tumora kliničkim pregledom, mamografski ili ultrazvučno. Ne postoji jasan konsenzus o ulozi MR-a u preoperativnoj obradi. Metaanalize pokazuju da preoperativni MR mijenja odluku o ekstenzitetu ipsilateralne operacije u 11% slučajeva, a u 3 – 4% bolesnika pronalazi drugim metodama neotkriven tumor u kontralateralnoj dojci. S druge strane, mogući su lažno pozitivni nalazi i prekomjerno dijagnosticiranje tumorskih tvorba koje bi, i da nisu bile dijagnosticirane, bile zadovoljavajuće tretirane radioterapijom i kemoterapijom.

Ipak, MR je svakako indiciran, uz gore navedeno, i kod: 1) sumnje na postojanje multicentričnog karcinoma, 2) invazivnoga lobularnog karcinoma, 3) žena s visokim rizikom od razvoja raka dojke, 4) diskrepancije u veličini tumora mamografskim pregledom i UZ-om veće od 1 cm i 5) žena u kojih je moguća parcijalna iradijacija dojke. MR dojka u preoperativnoj obradi treba razmotriti i kod žena s gustim dojkama (ACR-ov tip c i d), onih mlađih od 50 godina i pri sumnji na postojanje DCIS-a.⁵ (III)

Primjena MR-a dojke indicirana je u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom dojke kod kojih se planira neoadjuvantno sustavno antineoplastično liječenje. MR se primjenjuje da bi se što preciznije odredili proširenost bolesti, praćenje odgovora tumora na neoadjuvantno liječenje i potrebna opsežnost kirurškog zahvata.⁵ (III)

Standard prije početka liječenja raka dojke jest biopsija primarnog tumora, kao i sumnjivih lokoregionalnih limfnih čvorova, čiju je zahvaćenost u većine bolesnika dovoljno potvrditi citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka, a katkad i biopsijom.⁶ Svrha takvog postupanja jest dobivanje patohistološke dijagnoze bolesti, kao i potvrde njezine eventualne lokalne proširenosti. (IIA)

Status pazušnih limfnih čvorova najvažniji je prognostički čimbenik u bolesnika s rakom dojke. Patohistologija odstranjenih limfnih čvorova najtočnija je metoda pri procjeni nodalnih rasadnica. Biopsija sentinelnoga limfnog čvora (SLNB), koji se obilježava s ^{99m}Tc-koloidom, služi za pružanje informacije o zahvaćenosti limfnih čvorova i pomaže u određivanju potrebe za disekcijom limf-

ni čvorova pazuha. Indikacije za SLNB imaju: bolesnice s ranim stadijem raka dojke (T1 ili T2) i klinički/ultrazvučno negativnim limfnim čvorovima pazuha (IA); bolesnice s duktalnim karcinomom *in situ* (DCIS) koje se podvrgavaju mastektomiji (IIB). Apsolutna kontraindikacija za SLNB jesu klinički/ultrazvučno/citološki pozitivan limfni čvor pazuha i upalni rak dojke. SLNB se ne preporučuje u bolesnicima s DCIS-om koje se upućuju na poštenu operaciju dojke (IA), u starijih bolesnicima s klinički negativnim limfnim čvorom, u kojih informacija o nodalnom statusu ne mijenja odluku o adjuvantnoj terapiji (IA). I nadalje je prijeporno izvođenje SLNB-a u bolesnika s velikim tumorom, bolesnika u kojih se primjenjuje neoadjuvantna kemoterapija, trudnih bolesnica i onih s prijašnjim operacijama dojke ili pazušne jame.⁷ (IB) Zbog kompleksnosti ove odluke najbolje je da ju donese multidisciplinarni tim.

Ako se radi o lokalno uznapredovalo bolesti, kod koje u obzir dolazi neoadjuvantni pristup, tijekom biopsije tumora preporučuje se i obilježavanje ležišta tumora metalnim biljegom.

Budući da je postojanje asimptomatske metastatske bolesti rijetko, dodatne pretrage (laboratorijske pretrage, scintigrafiju kosti, CT prsnog koša i trbuha) potrebno je obaviti samo u stadiju lokalno uznapredovale bolesti (stadij III), a u ranijim stadijima samo ako postoje klinički simptomi ili znakovi koji upućuju na postojanje rasadnica.

PET/CT ne preporučuje se u raku dojke kliničkog stadija I. Ne upotrebljava se kao zamjena za biopsiju sentinelnoga limfnog čvora zbog prostorne razlučivosti PET kamere, koja onemogućuje detekciju vrlo malenih nodalnih rasadnica.^{8,9}

PET/CT kao dio inicijalnog *staginga* može promijeniti stadij bolesti u 42% bolesnika koji se prezentiraju lokalno invazivnim tumorom (stadij IIB i više). Osjetljivost i specifičnost PET/CT-a u detekciji udaljenih rasadnica iznose 100% i 98%, dok su osjetljivost i specifičnost konvencionalnih radioloških pretraga 60% i 83%.^{10,11} (IA)

PET je učinkovitiji od CT-a ili scintigrama kosti u detekciji litičkih ili miješanih koštanih rasadnica, ali je manje osjetljiv za čiste sklerotične rasadnice. Međutim, hibridna tehnika PET/CT-a svladava taj problem.¹²⁻¹⁵ (IIA)

Ultrazvuk srca potrebno je učiniti ako se planira prijeoperacijsko sustavno liječenje antraciklinima i/ili trastuzumabom i pertuzumabom.

U kliničkoj praksi danas se često, nakon postavljanja dijagnoze raka dojke, u serumu određuje razina tumorskog biljega CA 15-3. Klinička korist ovakvog postupanja do danas nije utvrđena.¹⁶ Stoga se ne preporučuje određivanje vrijednosti tumorskih biljega u ranom raku dojke kod asimptomatskih bolesnika. (III)

U priemenopausalnih bolesnica potrebno je prije početka onkološkog liječenja razgovarati o mogućnostima smanjenja oštećenja i očuvanja ovarijalne funkcije, a time i očuvanja plodnosti te bolesnice uputiti ginekologu u Centar za reprodukciju. Trudnoća nakon završetka liječenja ranog raka dojke ne povisuje rizik od povrata bolesti.¹⁷ (III)

Kada sumnjamo na diseminiranu bolest, pretrage se planiraju ovisno o kliničkoj prezentaciji bolesti, a svakako je potrebno, ako je moguće, rasap bolesti potvrditi biopsijom i patohistološkom verifikacijom.

Rak dojke – minimum dijagnostike:

1. uzimanje anamneze i fizikalni pregled dojka i regionalnih limfnih čvorova,
2. mamografija,
3. UZ dojka i regionalnih limfnih čvorova,
4. biopsija tumora i metastatski promijenjenih limfnih čvorova u pazuhu, uz patohistološko određivanje biologije bolesti,
5. SLNB je standardna metoda za procjenu pazušnih limfnih čvorova. Preporučuje se u bolesnica s ranim stadijem raka dojke (T1 ili T2) i klinički/ultrazvučno negativnim limfnim čvorovima pazuha te u bolesnica s DCIS-om koje se podvrgavaju mastektomiji,
6. kompletna laboratorijska obrada potrebna je samo ako postoje klinički znakovi i simptomi te kada se planira primarna, sustavna, neoadjuvantna terapija prije kirurškog zahvata,
7. planira li se primarno, sustavno, neoadjuvantno liječenje antraciklinima i/ili trastuzumabom, svakako valja učiniti UZ srca,
8. bolesnica/bolesnik sa sumnjom na rak dojke upućuje se na pregled onkologu,
9. pri sumnji na nasljedni oblik raka dojke može se razmotriti gensko savjetovanje,
10. ako u mladih bolesnica postoji želja za očuvanjem plodnosti, upućuje ih se ginekologu u Centar za reprodukciju,
11. PET/CT ne preporučuje se u ranom stadiju bolesti. U bolesnica s lokalno invazivnim tumorom (stadij IIB i više) PET/CT preporučuje se kao dio inicijalnog *staginga*.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016. Bilt. br. 39.
2. Bešlija S. Karcinom dojke/pregled. U: Bešlija S, Vrbanc D (ur.). Medicinska/internistička onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2014, str. 213–33.
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/odjel-za-nacionalne-programe-probira-u-odrasloj-populaciji/>. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
4. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4. izd. Publications Office of the European Union; 2013.
5. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B i sur. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010;46:1296–316.
6. Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M. Axillary staging by percutaneous biopsy: Sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. Ann Surg Oncol 2009;16:1170–5.
7. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR i sur. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703–20.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
9. Groheux D, Cochet A, Humbert O, Alberini JL, Hindie E, Mankoff D. 18F-FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. J Nucl Med 2016;57:17S–26S.
10. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti V i sur. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. Ann Oncol 2006;18:473–8.
11. Cooper KL, Harnan S, Meng Y i sur. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2011;37:187–98.
12. Fuster D, Duch J, Paredes P i sur. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. J Clin Oncol 2008;26:4746–51.
13. Čermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:475–83.
14. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindie E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. Radiology 2013;266:388–405.
15. Morris PG, Lynch C, Feeney JN i sur. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3154–9.
16. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF i sur. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865–78.
17. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology 2006;239:52–60.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka jajnika

Prema podacima Registra za rak, u 2014. godini u Hrvatskoj su zabilježena 402 nova slučaja raka jajnika, a stopa incidencije bila je ukupno 18,1/100.000. Od raka jajnika umrlo je 308 žena. U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je u 20% oboljelih u stadiju I, u 19% u stadiju II, u 30% u stadiju III, u 1% u stadiju IV, a u 30% stadij je bolesti nepoznat. U raspodjeli novooboljelih od raka u žena prema sijelima na rak jajnika otpada 4%.¹

Etiologija epitelnog raka jajnika ostaje nepoznata. Istraživanja visokorizičnih populacija (nosioci mutacije BRCA) potkrepljuju pretpostavku da se rak jajnika i serozni tumori u zdjelici razvijaju kao serozni tubarni intraepitelni karcinomi. 5 do 10% slučajeva raka jajnika nastaje kao posljedica nasljednih defekata BRCA1 i drugih gena, uključujući BRCA2 ili gene nasljednoga nepolipoznog raka debelog crijeva.² (IA)

Prema nekim spoznajama, prehrana s manjim unosom masnoća može smanjiti učestalost raka jajnika u poslijemenopauzalnih žena. Tjelesna aktivnost također može sniziti rizik od nastanka ovog tipa raka.

Rizik od bolesti izravno je proporcionalan broju ovulacija tijekom života, a njihova supresija različitim načinima (povećan broj trudnoća, dulje dojenje i dulje uzimanje oralnih kontraceptiva) snižava rizik obolijevanja od raka jajnika. Više epidemioloških istraživanja pokazalo je da podvezivanje jajovoda znatno snižava rizik od nastanka raka jajnika.

Dokazi sugeriraju da liječenje lijekovima koji induciraju ovulaciju, osobito tijekom duljeg razdoblja, može biti rizični čimbenik.

Nekoliko je studija pokazalo vezu između uzimanja poslijemenopauzalne hormonske nadomjesne terapije i nastanka raka jajnika, premda podaci nisu konzistentni.

Žene koje su tijekom nekoliko godina uzimale oralne kontraceptive imaju niži rizik od razvoja raka jajnika i taj je utjecaj prisutan više godina nakon prestanka terapije.³ (IA)

Utvrđeni su specifični geni, BRCA1 i BRCA2, koji su odgovorni za većinu slučajeva nasljednog raka jajnika. Žene koje su nositeljice mutacije BRCA1 imaju znatno viši rizik od nastanka raka dojke i jajnika u odnosu prema

općoj populaciji. Prosječan rizik od nastanka raka dojke iznosi 12,5%, a od raka jajnika 1,5%. Pri postojanju mutacije BRCA1 i snažne obiteljske anamneze (> 2-je oboljele u prvom koljenu) rizik raste na oko 90% za rak dojke i 40% za rak jajnika.

Danas ne postoji učinkovit program probira za rano otkrivanje raka jajnika. Radiološke metode, uključujući abdominalni i transvaginalni ultrazvuk (TV-UZ), kao i tumorski biljeg CA 125, nisu se pokazale dovoljno specifičnima. U ranom stadiju bolesti najčešće nema specifičnih simptoma koji upućuju na dijagnozu raka jajnika.

Rani rak jajnika može biti otkriven kao tumorska masa u zdjelici tijekom rutinskoga ginekološkoga pregleda.

Transvaginalni UZ može pomoći u razlikovanju zloćudnih od dobroćudnih tvorba jajnika. Morfološke karakteristike strogo povezane s rakom jajnika uključuju prisutnost velikih lezija, multilokularne ciste, solidne papilarne tvorbe, iregularna septa i ascites.

Radiološke metode (UZ, CT, MR) potvrđuju prisutnost tumorske mase, a veličina, morfološke karakteristike i podaci o prokrvljenosti najčešće mogu jasno razlikovati dobroćudne i zloćudne procese, ali nisu dijagnostički presudne. Povišena vrijednost tumorskog biljega CA 125 prisutna je u oko 50% bolesnica s ranim rakom jajnika.^{2,4} (IA) CT prsnog koša, trbuha i zdjelice najčešće se upotrebljava u primarnom *stagingu* karcinoma jajnika. Sve se više kod dijagnoze karcinoma jajnika, uz CT ili umjesto CT-a trbuha i zdjelice, rabi i MR, jer omogućava bolji prikaz procesa u zdjelici i odnosa prema okolnim anatomskim strukturama, osjetljiviji je i specifičniji za prikaz jetrenih rasadnica, a uz difuzijski mjerene slike vrlo je osjetljiv za prikaz postojanja peritonealne diseminacije.

Nedavne studije pokazuju da je PET/CT koristan u evaluaciji udaljenih rasadnica, peritonealnih depozita > 1 cm i limfnih čvorova > 7 mm. PET/CT povećava točnost *staginga* (69 – 75%) u usporedbi s CT-om (53 – 55%).^{5,6} (IIA)

Potrebno je isključiti drugo primarno sjelo raka i postojanje raka u jajnicima kao rasadnice te razlučiti primarni mucinozni tumor jajnika od sekundarizma iz probavnog trakta.

U bolesnica generativne dobi treba izmjeriti serumski humani korionski gonadotropin (hCG), alfa-fetoprotein (α -FP) i laktat dehidrogenazu (LDH) te obaviti pretrage kompletne krvne slike i laboratorijskih nalaza jetrene i bubrežne funkcije.

U djevojčica prije nastupa prve menstruacije, a pri postojanju sumnje na gonadoblastom, valja učiniti kariotip.

Primarni kirurški zahvat ostaje najčešće preferirani pristup, a kada nije moguć, treba učiniti biopsiju vodenu slikovnim metodama ili laparoskopsku biopsiju. Najbolji prognostički čimbenik kod raka jajnika jest određivanje stadija bolesti prema Međunarodnom društvu za ginekologiju i opstetriciju (FIGO).⁷ (IA)

Rak jajnika – minimum dijagnostike:

1. uzimanje anamneze, uz posebni osvrt na postojanje raka u obitelji,
2. fizikalni pregled – ginekološki pregled donjeg trbuha i zdjelice,
3. kompletna laboratorijska obrada (obvezatno mora sadržavati kompletnu krvnu sliku, parametre jetrene i bubrežne funkcije, LDH),
4. izmjeriti CA 125 i druge tumorske biljege (α -FP, β -hCG, inhibin, CEA, Ca 19-9), ovisno o kliničkoj indikaciji,

5. obrada probavnog trakta (osobito kada je omjer CA 125 : CEA \leq 25),
6. ultrazvuk trbuha i zdjelice i transvaginalni UZ primarna je slikovna metoda pri postojanju sumnje na rak jajnika,
7. kompjutorizirana tomografija (CT) trbuha i zdjelice rabi se za procjenu proširenosti bolesti, a PET/CT, premda za sada nije u smjernicama, pokazuje veću točnost u primarnom *stagingu*,
8. pri postojanju pleuralnog izljeva valja učiniti CT prsnog koša ili RDG snimku torakalnih organa,
9. magnetska rezonancija (MR) i PET/CT nisu dio standardne slikovne obrade.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016. Bilt. br. 39.
2. Vang R, Shih IM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: Pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:267–82.
3. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183–203.
4. Bešlija S. Karcinom ovarija. U: Bešlija S, Vrbanc D (ur.). Medicinska/internistička onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2014, str. 327–9.
5. Castellucci P i sur. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: Correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589–95.
6. Kitajima K i sur. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: Comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008;35:1912–20.
7. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstetr* 2014;124:1–5.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka tijela maternice

Prema Registru za rak, incidencija raka tijela maternice 2014. godine u Republici Hrvatskoj (RH) bila je 28,6/100.000, odnosno ukupno je zabilježeno 635 novih slučajeva bolesti. U ukupnoj pojavnosti raka u žena rak maternice čini 9%, od čega 3% rak vrata maternice i 6% rak tijela maternice. Od raka tijela maternice umrlo je 2014. godine ukupno 146 žena.¹¹

Čimbenici rizika od nastanka raka tijela maternice jesu starija životna dob (medijan dobi je 63 godine), dugotrajna endogena i egzogena hiperestrogenemija (policistični jajnici, anovulatorni ciklusi, rana menarha, kasna menopauza te upotreba tamoksifena). Pretilost povisuje rizik 3 – 4 puta. Genski čimbenici prisutni su u oko 5% raka tijela maternice, koji se tada pojavljuje 10 – 20 godina prije od sporadičnoga, a najčešće u sklopu sindroma nasljednoga nepolipoznog karcinoma debelog crijeva – Lyncheva sindroma tipa II, gdje je rizik od endometrijalnog karcinoma do 60%.²⁻⁴ (IA, IIA)

Prema histološkim karakteristikama, najzastupljeniji je endometrioidni adenokarcinom (oko 80%), a oko 3% čini sarkom endometrija.

U RH ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka tijela maternice.

U bolesnica s histološki potvrđenim rakom tijela maternice potrebno je uzeti temeljitu anamnezu da bi se utvrdilo postojanje čimbenika rizika od nastanka zloćudne bolesti, od sporadičnih do nasljednih. Zbog sumnje na nasljednu

predispoziciju potrebno je temeljito ispitivanje obiteljske anamneze zloćudnih bolesti kod bolesnica mlađih od 50 godina te onih s obiteljskom anamnezom endometrijalnog ili kolorektalnog karcinoma. Kod takvih bolesnica potrebno je provesti gensko savjetovanje i testiranje.⁵ (IIA) Podaci o nepravilnome vaginalnom krvarenju (prisutno u do 90% slučajeva), bolima u trbuhu, anemiji, smetnjama uriniranja ili pražnjenja crijeva mogu upućivati na prošireni stadij bolesti te imaju prognostičko značenje.

Bolesnice treba temeljito ginekološki i klinički pregledati radi utvrđivanja lokalne proširenosti, eventualne proširenosti na susjedne organe ili postojanja udaljene diseminacije.

Svako bi bolesnici preoperativno trebalo učiniti biopsiju endometrija radi potvrde zloćudne bolesti. Kod negativnom nalazu biopsije (oko 10%), uz prisutnost simptoma, potrebno je učiniti frakcioniranu kiretažu u anesteziji.⁶ (IV) Pomoći mogu transvaginalni ultrazvuk, uz mjerenje debljine endometrija, te histeroskopija za evaluaciju lezija kao što su polipi i različiti oblici hiperplazija. Laboratorijska obrada trebala bi uključiti kompletnu krvnu sliku, biokemijske testove procjene funkcije jetre i bubrega, a pri sumnji na ekstrainterinu bolest i tumorski biljeg CA 125.⁷ (III) Minimum slikovne obrade za procjenu stadija bolesti uključuje RDG srca i pluća, transvaginalni ultrazvuk (TV-UZ). Pri postojanju kliničke sumnje da bolest nije ograničena na endometrij maternice potrebno je učiniti MR zdjelice radi procjene lokalne uznapredovalosti bolesti (zahvaćanje mišićnog sloja maternice i dubina infiltracije miometrija, zahvaćanje vrata maternice i eventualna zahvaćenost okolnih anatomskih struktura) te CT prsnog koša i trbuha ili PET/CT radi *staginga*.

U velikoj, multicentričnoj studiji uspoređene su dijagnostičke vrijednosti PET/CT-a, MR-a i TV-UZ-a u prijeoperacijskom *stagingu* endometrijalnog karcinoma. PET/CT i MR pokazali su slične rezultate u procjeni invazije miometrija, sa zadovoljavajućom negativnom prediktivnom vrijednošću (NPV), ali TV-UZ pokazao je najbolju točnost. PET/CT i MR pokazali su također slične rezultate za evaluaciju limfnih čvorova, ali s boljim rezultatima PET/CT-a u procjeni invazije vrata maternice. Premda navedene pretrage nemaju dovoljno veliku osjetljivost u preoperativnoj procjeni endometrijalnog karcinoma i za sada nijedna metoda ne može zamijeniti kirurški *staging*, PET/CT i MR mogu biti korisni u odabiru bolesnica za kirurški *staging* zbog visokog NPV-a pri procjeni zahvaćenosti miometrija i limfnih čvorova.^{8,9} (IIA)

Prema sadašnjim kliničkim smjernicama, PET/CT preporučuje se za detekciju udaljenih rasadnica.⁴ (IA)

Rak tijela maternice – minimum dijagnostike:

1. bolesnica s histološki dokazanim rakom tijela maternice upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnica sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak tijela maternice upućuje se na gensko savjetovanje,
3. svaku bolesnicu valja preoperativno uputiti na ginekološki pregled radi histološke verifikacije bolesti i definiranja kliničkog stadija,
4. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, a pri sumnji na ekstrainterinu širenje i tumorski biljeg CA-125,
5. minimalna preoperativna slikovna obrada treba uključivati RDG srca i pluća te transvaginalni UZ,

6. kad postoji sumnja da bolest nije ograničena na endometrij maternice, preporučuje se učiniti MR zdjelice radi procjene lokalne uznapredovalosti bolesti te CT prsnog koša i trbuha ili PET/CT radi *staginga*,
7. PET/CT preporučuje se za detekciju 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. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:1–11.
3. Obermair A, Youlden DR, Young JP i sur. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:2678–84.
4. Colombo N, Preti E, Landoni F i sur. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi33–8.
5. Win AK, Lindor NM, Winship I i sur. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:274–9.
6. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curetings. *J Clin Pathol* 2006;59:801–12.
7. Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, Roy M, Plante M. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: Correlation with advanced stage disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32: 856–60.
8. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A i sur. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer – A multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013;128:300–8.
9. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E i sur. Accuracy of 18 F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *Am J Roentgenol* 2008;190:1652–8.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka vrata maternice

Prema Registru za rak, učestalost raka vrata maternice 2014. godine u Hrvatskoj bila je 13,8/100.000. U ukupnoj učestalosti raka u žena rak maternice čini 9%, od čega 3% rak vrata maternice, a 6% rak tijela maternice. Prema učestalosti, rak vrata maternice drugo je sijelo raka kod žena u dobi od 40 do 49 godina te treće sijelo u dobi od 30 do 39 godina.

Od invazivnog raka vrata maternice u Hrvatskoj je 2014. godine oboljelo 307 žena, a od neinvazivnog raka (*carcinoma in situ* – CIN III) još 310 žena. Stopa smrtnosti od raka vrata maternice iznosi 4/100.000, a 2014. godine umrlo je 130 žena.¹ U svijetu rak vrata maternice treće je najčešće sijelo raka u žena, s predominantnom pojavnosti u zemljama u razvoju, gdje čini 13% svih slučajeva raka u žena.² (IA)

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) prepoznaje tri kategorije epitelnih tumora vrata maternice: pločaste, žljezdane (adenokarcinom) i druge epitelne tumore (uključuju neuroendokrine i nediferencirane). Najčešći je rak pločastih stanica, koji čini do 80% slučajeva. Međutim, njegova je učestalost u razvijenim zemljama u padu zbog učinkovitoga citološkog probira uporabom HPV (humani papiloma virus) testova. Oko 80% adenokarcinoma lokalizirano je endocervikalno.²

Rak vrata maternice uzročno je povezan s HPV-om visokog rizika, koji je otkriven u 99% tumora vrata maternice, a posebice s onkogenim podtipovima HPV-a 16 i 18. Primarna tehnika probira jest razmaz vrata maternice prema Papanicolaou, a od 2008. godine uvedeno je

HPV-DNK-testiranje. U eri HPV-imunizacije učestalost ove novotvorine smanjuje se, a stopa zaštite iznosi oko 70%. Profilaktičko cijepljenje može spriječiti 2/3 slučajeva raka vrata maternice u svijetu.³ (IA) Ostali rizični čimbenici jesu: pušenje, uporaba oralnih kontraceptiva, rana dob početka spolnih odnosa, veći broj seksualnih partnera, spolno prenosive bolesti te kronična imunosupresija.⁴ (IA)

Citološki probir kod raka vrata maternice (Papa-test) u Hrvatskoj se provodi već 60-ak godina, s tim da neke žene nikada nisu pristupile pregledu. Stoga je uveden Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice, koji obuhvaća žene u dobi od 25 do 64 godine, a sastoji se od Papa-testa što se ponavlja svake tri godine. Glavna metoda probira jest konvencionalni Papa-test. Žene s urednim nalazom testa bit će ponovo pozvane u Nacionalni program za tri godine, a žene s patološkim nalazom ginekolog će obavijestiti o daljnjim postupcima kontrole i potrebnog liječenja.⁵

Rani rak vrata maternice često je asimptomatska bolest, dok lokalno uznapredovali može izazvati simptome, uključujući abnormalno vaginalno krvarenje, krvarenje nakon spolnog odnosa, neuobičajeni iscedak, bolne spolne odnose i bol u donjem trbuhu.

Budući da su najraniji stadiji bolesti najčešće asimptomatski, važni su anamnestički podaci o rizičnim čimbenicima, ginekološki pregled koji uključuje Papa-test te transvaginalni ultrazvuk (TV-CD).⁶ (IIA)

Papa-test i biopsija vrata maternice najčešće su dostatni za potvrdu bolesti. Pri neodgovarajućoj biopsiji preporučuje se konizacija. Potrebno je s bolesnicom razgovarati o utjecaju liječenja na plodnost i procijeniti endocervikalnu bolest MR-om.⁷ (III)

Kod simptomatske bolesti preporučuje se laboratorijska obrada koja uključuje kompletnu krvnu sliku te parametre funkcije jetre i bubrega.

Svaku je bolesnicu potrebno temeljito ginekološki i klinički pregledati radi dobivanja podataka o postojanju tumora, njegovoj veličini, zahvaćenosti parametrija, rodniće, tijela maternice, mokraćnog mjehura i završnog crijeva te eventualnoj udaljenoj diseminaciji. Na osnovi kliničkog pregleda definira se stadij bolesti prema klasifikaciji *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO 2009).⁸ (IA) Zahvaćenost zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova najvažniji je prognostički faktor. Slikovnim metodama (CT ili MR) definira se zahvaćenost limfnih čvorova u višim stadijima bolesti.

Slikovne metode (CT, PET/CT, MR) nisu obvezatne ni prihvaćene u formalnom određivanju stadija bolesti (tzv. *stagingu*) kod tumora IB1 i manjih, ali se mogu razmotriti pri planiranju liječenja.⁹ (IIA) Uz ginekološki pregled, MR zdjelice metoda je izbora u procjeni lokalne uznapredovalosti bolesti (odluka o kirurškom liječenju ili radioterapiji). Pri postojanju sumnje na udaljenu diseminaciju potrebno je učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice, a on se može nadopuniti i MR-om zdjelice radi procjene lokalne uznapredovalosti bolesti. Cistoskopija i rektoskopija preporučuju se jedino kod sumnje na zahvaćenost završnog crijeva ili mokraćnog mjehura.

U ranoj fazi bolesti PET/CT ima osjetljivost 53 – 73% i specifičnost od 97% u detekciji zahvaćenosti limfnih čvorova.⁹⁻¹¹ (IIA)

U lokalno uznapredovalom karcinomu cerviksa ¹⁸F-FDG-PET/CT postao je važna dijagnostička procedura

pri inicijalnoj evaluaciji proširenosti bolesti. Iako MR omogućuje odličnu evaluaciju lokalnog tumora i zahvaćanje parametrija, FDG-PET/CT točniji je u evaluaciji zdjelčnih limfnih čvorova (osjetljivost 79%, specifičnost 99%) i paraaortalnih (osjetljivost 84% i specifičnost 95%). Važno je naglasiti da postoji ograničenje u dijagnostici vrlo malenih čvorova (< 0,5 cm).¹² (IA)

Pri detekciji udaljenih rasadnica u bolesnica s uznapredovalom bolesti FDG-PET/CT općenito je uspješniji od CT-a i MR-a.¹²

Rak vrata maternice – minimum dijagnostike:

- anamneza i fizikalni pregled – temeljit ginekološki pregled i TV-CD uz histološku potvrdu bolesti,
- kompletna krvna slika te parametri jetrene i bubrežne funkcije,
- slikovna obrada: RDG prsnog koša, CT ili PET/CT, MR prema indikaciji u bolesnica stadija bolesti > FIGO IB1,
- pri kliničkoj sumnji na proširenu bolest treba učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice,
- PET/CT nije nuždan dio rutinske obrade, ali preporučuje se kod lokalno uznapredovalog tumora i pri sumnji na proširenu bolest,
- proktoskopija i/ili cistoskopija pri sumnji na infiltraciju završnog crijeva i/ili mokraćnog mjehura,
- potrebno je razmotriti testiranje na HIV,
- bolesnica s rizičnim čimbenicima i patološkim nalazom Papa-testa iz Nacionalnog programa upućuje se na ginekološki pregled,
- bolesnica s histološki dokazanim rakom vrata maternice upućuje se na onkološki pregled ili multidisciplinarnom timu za ginekološke karcinome,
- sa ženama reproduktivne dobi treba razgovarati o mogućnostima očuvanja fertiliteta i uputiti ih ginekologu u Centar za reprodukciju,
- svakako treba preporučiti prestanak pušenja.

LITERATURA

- Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016. Bilt. br. 39.
- Colombo N i sur*. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23: vii27–32.
- Kane MA*. Preventing cancer with vaccines: Progress in the global control of cancer. *Cancer Prev Res* 2012;5:24–9.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer*. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120:885–91.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Odjel za nacionalne programe probira u odrasloj populaciji. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-nacionalne-programe-probira-u-odrasloj-populaciji/>. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
- Testa AC i sur*. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:335–44.
- Sasieni P, Castanon A, Cuzick J*. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2009;125:525–9.
- Pecorelli S*. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103–4.
- Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM*. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *Am J Roentgenol* 2011;196: 1225–33.

10. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F i sur. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5687–94.
11. Roh JW, Seo SS, Lee S i sur. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: A prospective surgicopathologic correlation study. *Eur J Cancer* 2005; 41:2086–92.
12. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183–91.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka pluća

Rak pluća najčešća je zloćudna bolest u svijetu, ujedno i najčešće sijelo raka u muškaraca, s 1,8 milijuna novih slučajeva na godinu (2012.) i višom prevalencijom u manje razvijenim regijama. Najčešći je uzrok smrti od raka, s 1,59 milijuna smrtnih ishoda na godinu, a omjer smrtnosti i pojavnosti je 0,87.¹ Prema podacima Hrvatskog registra za rak, rak pluća vodeća je zloćudna bolest u muškoj populaciji, dok je u žena na trećem mjestu prema učestalosti.²² U 2014. godini dijagnosticirano je 2909 novih bolesnika s rakom pluća, uz incidenciju 67,9/100.000 stanovnika. Smrtnost od raka pluća i dalje je izrazito visoka. Godine 2014. od raka pluća umrlo je 2829 oboljelih, što je vodeći uzrok smrti od zloćudnih bolesti u Republici Hrvatskoj (RH).²

Glavni rizični čimbenik za nastanak raka pluća jest pušenje, koje je uzročno povezano s 80 – 90% karcinoma pluća. Ostali rizični čimbenici jesu: pozitivna obiteljska anamneza za rak pluća, osobna anamneza zloćudne bolesti, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i izloženost kancerogenima kao što su azbest, silicij, arsen, krom, kadmij, plin radon.³

Najčešći simptomi raka pluća jesu: kašalj, zaduha, hemoptize, rekurentne pneumonije, gubitak tjelesne mase i bol u prsištu.³

S obzirom na visoku smrtnost od raka pluća (samo 17,4% oboljelih živi pet godina nakon dijagnoze bolesti), najrelevantnija svjetska stručna onkološka društva preporučila su probir za rano otkrivanje raka pluća kod osoba visokog rizika (dob 55 – 74 godine, pušenje više od 30 paketa na godinu). Metoda probira niskodozni je CT, čime je zabilježeno sniženje stope smrtnosti za 20%.⁴ U RH ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka pluća.

Nakon temeljite anamneze, koja uključuje pušački status i komorbiditete, te temeljitoga kliničkog pregleda pri sumnji na rak pluća inicijalna dijagnostička pretraga jest rendgenska snimka pluća i srca (posteroanteriorna i profilna). Za potvrdu bolesti potrebna je histološka/citološka analiza uzorka tkiva. O histološkim podtipovima te nalazu molekularne analize ovisi daljnje sustavno antineoplastično liječenje.

Patohistološku verifikaciju potrebno je učiniti prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2015. godine. Prema toj klasifikaciji, karcinom pluća dijeli se na karcinom pluća malih stanica (engl. *small-cell lung cancer* – SCLC), koji se dijagnosticira u 15 – 20% slučajeva i karcinom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer* – NSCLC), koji se dijagnosticira u 75 – 80% bolesnika.⁵ Karcinom pluća nemalih stanica dalje se dijeli na histološke podtipove: adenokarcinom, karcinom pluća pločastih stanica te velikostanični karcinom.⁵ Kod ne-

skvamoznog karcinoma pluća nužno je učiniti i molekularnu analizu prognostičkih i prediktivnih biobiljega, mutacije u genu za receptor epidermalnog čimbenika rasta (engl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) te translokacije u genu ALK (engl. *anaplastic lymphoma kinase*).³

Definitivna dijagnoza postavlja se nakon histološke analize uzorka tkiva dobivenog bronhoskopijom, transtorakalnom punkcijom ili biopsijom pod kontrolom CT-a. Za histološku evaluaciju medijastinalnih limfnih čvorova potrebno je učiniti endobronhalni UZ s transbronhalnom iglenom aspiracijom (EBUS-TBNA), medijastinoskopiju/tomiju ili biopsiju vođenu CT-om.⁶ (IIA) S obzirom na lokalizaciju procesa, katkad su indicirani VATS (engl. *Video-Assisted Thoracoscopic Surgery*) i otvorena biopsija. Uzorak za citološku analizu mogu biti: iskašljaj, čija osjetljivost ovisi o lokalizaciji tumora i prosječno iznosi 66%, sa specifičnošću do 98%, pleuralni punkt (osjetljivost 72%)⁷ te materijal dobiven iglenom aspiracijom ili bronhoskopijom. (IIA)

U daljnjoj inicijalnoj evaluaciji za procjenu stadija bolesti potrebno je učiniti CT prsnog koša i gornjeg trbuha (jetra i nadbubrežne žlijezde) s kontrastom. Ako su prisutni simptomi SŽS-a, indicirani su CT i MR mozga, a MR mozga metoda je izbora s obzirom na veću osjetljivost i višu specifičnost te ga je potrebno preferirati kada je to moguće.³ Pri sumnji na rasadnice u kostima indicirani su PET/CT ili scintigrafija skeleta, od kojih PET/CT ima veću osjetljivost i višu specifičnost.⁸ U bolesnika kojima je CT-om dokazana metastatska bolest nisu indicirane daljnje slikovne pretrage, uključujući PET/CT, osim ako ne utječu na strategiju liječenja.³

PET/CT rabi se za *staging* u bolesnika s karcinomom pluća malih i nemalih stanica koji se razmatraju za radikalnu terapiju, posebno za *staging* medijastinalnih limfnih čvorova i potvrdu udaljenih rasadnica. Nakon negativna *staginga* konvencionalnim pretragama s pomoću PET snimanja rasadnice se nalaze u 5 – 30% bolesnika. Incidencija kulturnih metastaza raste s PET *stagingom* 8% u stadiju I do 24% u stadiju III bolesti.^{8,9,10,11} (IIA)

Pri procjeni proširenosti bolesti u bolesnika s karcinomom malih stanica PET/CT pokazuje osjetljivost od 97,5% i specifičnost 98,2%.¹² (IIA)

PET/CT nije prikladan za detekciju rasadnica u mozgu zbog visoke akumulacije FDG-a u normalnome moždanom parenhimu.

Nakon slikovne i endoskopske dijagnostičke obrade stadij bolesti određuje se prema 8. izdanju *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)*.¹³

Pri inicijalnoj evaluaciji potrebna je laboratorijska obrada koja uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu. Također, prije planiranoga kirurškog liječenja obvezatno treba učiniti funkcionalne testove plućne funkcije (spirometrija, test difuzije CO₂) i procjenu kardiorespiratornog statusa.¹⁴ (IIA)

Rak pluća – dijagnostički minimum:

1. bolesnik s histološki/citološki dokazanim rakom pluća upućuje se onkologu,
2. potrebna je histološka potvrda bolesti, s podtipom tumora, a kod neskvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica nužna je molekularna analiza kako bi se utvrdilo postoje li mutacije u genima EGFR-u i ALK-u,

3. uzorak tkiva najčešće se može dobiti bronhoskopijom, transtorakalnom punkcijom ili biopsijom pod kontrolom CT-a,
4. ključna slikovna pretraga za procjenu proširenosti bolesti jest CT prsnog koša i gornjeg trbuha s kontrastom,
5. CT i/ili MR mozga indicirani su samo u bolesnika s neurološkim simptomima,
6. PET/CT nije rutinska dijagnostička pretraga, ali je komplementarna metoda konvencionalnim pretragama i rabi se za *staging* bolesnika koji se razmatraju za radikalnu terapiju,
7. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
8. valja učiniti funkcionalne testove plućne funkcije.

LITERATURA

1. *The GLOBOCAN project*. GLOBOCAN 2012. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Dostupno na: globocan.iarc.fr. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
 2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016. Bilt. br. 39.
 3. *Novello S, Barlesi F, Califano R i sur.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v1–27.
 4. *The National Lung Screening Trial Research Team*. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
 5. *Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG i sur.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243–60.
 6. *Yasufuku K, Pierre A, Darling G i sur.* A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393–400.e1.
 7. *Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM.* Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3. izd. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e142S–65S.
 8. *Fischer B, Mortensen J, Langer S i sur.* A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007;18:338–45.
 9. *Marom EM, McAdams HP, Erasmuss JJ i sur.* Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803–9.
 10. *Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR i sur.* Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2142–9.
 11. *Chao F, Zhang H.* PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:1–8.
 12. *Lu YY, Chen JH, Liang JA, Chu S, Lin WY, Kao CH.* 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35:697–703.
 13. *Goldstraw P, Chansky K, Crowley J i sur.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39–51.
 14. *Poonyagariyagorn H, Mazzone P.* Lung cancer: Preoperative pulmonary evaluation of the lung resection candidate. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:271–84.
- 13,7/100.000 stanovnika, odnosno 14,8/100.000 za muškarce i 12,7/100.000 za žene.¹
- Nastanku melanoma pogoduju izvanjski i unutarnji čimbenici. Od izvanjskih čimbenika najvažnije je povremeno izlaganje UV zračenju. Od unutarnjih čimbenika važni su: pozitivna obiteljska anamneza za melanom, prethodno dijagnosticirani melanom ili nemelanomski zloćudni tumor kože, svijetli tipovi kože I i II (prema Fitzpatricku), velik broj nevusa (50 – 100), prisutnost više od pet atipičnih (displastičnih) nevusa, prisutnost velikih kongenitalnih nevusa te imunosupresija. Manje od 10% melanoma nasljedno je, i to prema poligenomskom tipu.²
- U Hrvatskoj ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja melanoma, već periodični javnozdravstveni programi na razini gradova ili stručnih društava (dermatologa) kao što je i *Euromelanoma Day* Hrvatska. Ta se kampanja (pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravstva) održava na godišnjoj razini, a njezini su ciljevi: prevencija prekomjernog izlaganja UV zrakama, rano otkrivanje melanoma te osvješćivanje populacije o melanomu.
- Postoje četiri osnovna podtipa melanoma: SSM (*superficial spreading melanoma*), odnosno melanom koji se širi površinski, i to je najčešći podtip (70%), zatim slijede nodularni melanom (15%), lentiginozni maligni melanom (10 – 15%) te akralni lentiginozni melanom (okrajine) s učestalošću od 1 do 3%. Pri diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze brojne dobroćudne kožne bolesti, najčešće obični nevusi (madeži).³
- Ključnu ulogu u ranom otkrivanju melanoma imaju specijalisti dermatologije. U prepoznavanju sumnjivih lezija rabi se tzv. pravilo ABCD(EFG): A – *assymetry* (asimetrija), B – *borders* (nepravilnost rubova), C – *colour* (različitost boja), D – *diameter* (promjer), E – *evolution* (promjena veličine), F – *feeling* (osjećaj svrbeža, peckanja i sl.) te G – *growth* (rast). Uz navedeno, dermatoskopija uvelike olakšava izdvajanje atipičnih/sumnjivih lezija od dobroćudnih. Dermatoskop je ručni mikroskop koji omogućava vizualizaciju promjena u pigmentiranim tvorbama što nisu vidljive golim okom.⁴
- Nakon postavljanja sumnje na zloćudni melanom treba uzeti detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu (melanom i nemelanomski tumori kože u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, prisutnost atipičnih ili velikih kongenitalnih nevusa, promjene kožnih tvorba prema tipu pravila ABCD(EFG), izloženost UV zračenju i sl.). Također, pozornost valja obratiti na druge simptome kao što su neobjašnjivi gubitak tjelesne mase, boli u kostima, neurološke smetnje i sl., koji mogu upućivati na proširenu bolest. Bolesnik/bolesnica se prvo upućuje na pregled dermatologu (pregled cijele kože, svih sluznica i limfnih čvorova) te dermatoskopiju sumnjive lezije. Sumnjivu leziju nužno je ekscidirati u punoj debljini kože, do potkožnoga masnog tkiva, s lateralnim rubovima ne većim od 2 mm. Veći resekcijski rubovi mogu poremetiti limfne drenažne putove, a time i eventualnu buduću biopsiju sentinelnih limfnih čvorova.⁵
- Dijagnozu melanoma postavlja patolog s dovoljno iskustva u dijagnostici melanocitnih tumora. Patohistološki nalaz mora sadržavati desetak parametara.
- Nakon postavljene patohistološke dijagnoze daljnje postupanje ovisi o dubini invazije tumora. Radi se reekscizija tvorbe/ožiljka sa slobodnim rubom širine 0,5 cm za melanome *in situ*, 1 cm za one debljine do 2 mm te 2 cm za tumore deblje od 2 mm. Ako nema kliničkih i/ili ultrazvučnih znakova diseminacije bolesti u regionalne limfne

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja melanoma

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je u 2014. godini zabilježeno 587 novooboljelih od melanoma, 305 muškaraca i 282 žene. Melanom čini 3% svih novodijagnosticiranih zloćudnih tumora, sa stopom incidencije od

čvorove ili udaljene organe, za tumore debljine veće od 1 mm valja učiniti biopsiju limfnog čvora stražara (engl. *sentinel lymph node biopsy* – SLNB). Za one debljine između 0,75 mm do 1 mm SLNB se radi samo uz prisutnost karakteristika visokog rizika, npr., ulceracija, visokoga mitotskog indeksa (broj mitoz $\geq 1/\text{mm}^2$), limfovaskularne invazije i sl. Za klinički stadij IA SLNB nije rutinski indiciran. Također, ne preporučuje se ni za bolesnike s melanomom *in situ*.^{4,5,6}

Preoperativna evaluacija regionalnih limfnih čvorova ultrazvukom i citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka preporučuje se u centrima u kojima za to postoji mogućnost, a radi selekcioniranja bolesnika s malignim sentinelnim čvorom za kompletnu limfadenektomiju. Time se bolesnika može poštediti dodatnoga kirurškog zahvata premda treba naglasiti da ultrazvuk regionalnih limfnih čvorova nije zamjena za SLNB. Osjetljivost ultrazvuka u dijagnostici perifernih limfnih čvorova iznosi 60 – 80%, a specifičnost 97%.^{7,8,9} (IA)

SLNB ima ulogu u određivanju stadija bolesti, kao i prognostičku važnost, ali bez utjecaja na preživljenje (uključujući i eventualnu posljedičnu kompletnu limfadenektomiju).¹⁰ (IB) Radi se u centrima koji imaju iskustva u njegovu izvodenju. Ako je patohistološki nalaz čvora/čvorova stražara pozitivan, slijedi daljnja kompletna limfadenektomija.

Pri sumnji na diseminiranu bolest najveću osjetljivost i specifičnost u otkrivanju rasadnica ima PET/CT.¹¹ (IIA) Osjetljivost ove metode u detekciji visceralnih i nevisceralnih rasadnica melanoma veća je od 98%, a specifičnost viša od 97%, što je znatno više od CT-a i PET-a zasebno.^{9,12,13} PET/CT nije indiciran za rani stadij melanoma ni za detekciju mikrometastaza u regionalne limfne čvorove, za što se rabe metode scintigrafije i biopsije sentinelnoga limfnog čvora.

Za potvrdu širenja bolesti u središnji živčani sustav najveću osjetljivost ima magnetska rezonancija. Obradu valja učiniti pri pojavi neuroloških simptoma. Od laboratorijskih parametara, uz krvnu sliku i rutinsku biokemiju, pri sumnji na diseminaciju treba izmjeriti LDH i S100B.^{14,15} (IB)

Melanom – minimum dijagnostike:

1. bolesnici sa sumnjivom kožnom/sluzničnom tvorbom upućuju se na pregled dermatologu i na dermatoskopiju,
2. bolesnici s histološki dokazanim melanomom upućuju se onkologu,
3. sumnjivu leziju potrebno je ekscidirati prema pravilima za melanom, inicijalna ekscizija s rubovima ne većim od 2 mm, a daljnji postupak ovisi o PH nalazu (dubina prodora),
4. biopsija limfnog čvora stražara opravdana je kod melanoma dubine invazije veće od 1 mm (od 0,75 mm do 1 mm ovisi o dodatnim rizičnim karakteristikama),
5. kad nema znakova sustavnog širenja bolesti, smisleni su temeljit klinički pregled i UZ regionalnih limfnih čvorova; PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi asimptomatskog bolesnika,
6. pri sumnji na proširenu bolest PET/CT ima najbolju osjetljivost i specifičnost za otkrivanje rasadnica. MR ima najveću osjetljivost za otkrivanje sekundarnih promjena u središnjemu živčanom sustavu,

7. pri sumnji na proširenu bolest, uz krvnu sliku i rutinsku biokemiju, treba izmjeriti LDH i S100B,
8. testiranje BRAF indicirano je samo u neresektibilnom stadiju III, diseminaciji – stadij IV te visokorizičnome resecciranom stadiju Ic, odnosno resecciranoj bolesti stadija IIIb – IIIc.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čević R i sur. Kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ka oboljelih od melanoma kože. Liječ Vjesn 2016;138:22–9.
3. Ferrara G, Improta G. The histopathological diagnosis and reporting of melanoma: A new look at an old challenge. Austin J Dermatol 2016;3(1):1044.
4. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A i sur. Malignant Melanoma S3-Guideline 'Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma'. J Dtsch Dermatol Ges 2013;11(Suppl. 6):1–116, 1–126.
5. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:v126–32.
6. Garbe C, Peris K, Hauschild A i sur. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010;46:270–83.
7. Voit CA, Gooskens SLM, Siegel P i sur. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. Eur J Cancer 2014;50:2280–8.
8. Ulrich J, van Akkooi AJ, Eggermont AM, Voit C. New developments in melanoma: Utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). Expert Rev Anticancer Ther 2011;11:1693–701.
9. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI i sur. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103:129–42.
10. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ i sur. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355:1307–17.
11. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Pérez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: Accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. Radiology 2007;244:566–74.
12. Perng P, Marcus C, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT and melanoma: Staging, immune modulation and mutation-targeted therapy assessment, and prognosis. Am J Roentgenol 2015;205:259–70.
13. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U i sur. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: Experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol 2006;24:1178–87.
14. Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krähn G. S-100 protein in peripheral blood: A marker for melanoma metastases. A prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. J Am Acad Dermatol 1999;41:962–9.
15. Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. Mayo Clin Proc 2011;86:981–90.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja sarkoma

Prema Regstru za rak, u Republici Hrvatskoj (RH) pravno je nepoznata stopa učestalosti mekotkivnih i koštano-hrskavičnih sarkoma. U Regstru su redovito smješteni pod tzv. „ostala“ sijela i ubrajaju se u tzv. rijetke bolesti (javljaju se u manje od 5 ljudi na 100.000 stanovnika). Zbog toga se često neadekvatno prijavljuju (postoji histološki više od 50 podtipova mekotkivnih sarkoma). Prema dostupnoj literaturi, oko 1% ukupnih zloćudnih tumora u odrasloj populaciji jesu sarkomi, a čine čak 15 – 20% zloćudnih tumora u dječjoj dobi.¹

Postoje dvije velike skupine sarkoma: mekotkivni sarkomi – nastaju u mekim tkivima tijela (mišić, masno

tkivo, krvne žile, živci...) te koštani sarkomi. Za većinu sarkoma još se ne znaju rizični čimbenici. Jedan od poznatih jest prethodna izloženost zračenju. Za neke se sarkome zna da su češći u djece (npr., rabdomiosarkomi), a za druge u nekim nasljednim bolestima, npr., neurofibromatoza tipa 1 i MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*). Neke genske bolesti imaju višu incidenciju pojedinih sarkoma, npr., retinoblastom, zatim Li-Fraumenijev sindrom, tuberozna skleroza itd.² (III)

Koštani se sarkomi također ubrajaju u rijetke tumore. Osteosarkomi i tumori iz skupine Ewingova sarkoma češći su u mlađoj životnoj dobi, dok su hondrosarkomi češći u starijoj. Od rizičnih čimbenika za osteosarkom važni su prethodno zračenje, Pagetova bolest kosti, nasljedni sindromi poput Li-Fraumenijeva sindroma, Wernerova sindroma, Rothmund-Thomsonova sindroma, Bloomova sindroma te nasljedni retinoblastom. Epidemiološki, tumori iz porodice Ewingova sarkoma vrlo se rijetko javljaju kod stanovnika Azije i Afrike.³ (III)

U RH ne postoje nacionalni programi ranog otkrivanja mekotkivnih i koštanih sarkoma. Ti programi vjerojatno i nemaju opravdanje, s obzirom na incidenciju bolesti. Ne postoje ni povremene akcije osvješćivanja o sarkomima niti službeni referentni centar za njihovo dijagnosticiranje, liječenje i praćenje.

Bolesnika kojem je postavljena dijagnoza sarkoma (mekotkivnog ili koštanog) potrebno je liječiti i pratiti u centru s iskustvom, gdje postoji multidisciplinarni tim, odnosno patolog, kirurg, internistički onkolog, specijalist radioterapije i onkologije, specijalist za rehabilitaciju te ostali specijalisti koji imaju veliko iskustvo u radu sa sarkomima. Bolesniku s postavljenom dijagnozom mekotkivnog sarkoma treba uzeti detaljnu anamnezu: osobnu (izloženost zračenju, premaligna stanja i sl.), obiteljsku (sindromi u obitelji povezani sa sarkomima, zloćudne bolesti i sl.). Potrebno je obratiti pozornost na mjesto gdje je nastao sarkom, koliko je dugo nastajao, je li na navedenom mjestu prethodno bila kakva promjena, je li mjesto bilo izloženo kakvom zračenju. U slučaju kliničke sumnje na nasljedni sindrom, npr., neurofibromatozu tipa 1, mogući su daljnje gensko testiranje i obrada.² (III)

Pri postavljanju dijagnoze koštanog sarkoma potrebna je također daljnja obrada u centru s iskustvom, uz uzimanje detaljne osobne i obiteljske anamneze, zatim podataka o tome kada i gdje se pojavila bolna oteklina, postoji li osteoliza kosti i u kojoj se životnoj dobi bolest javila. Važne su i informacije o prethodnoj izloženosti zračenju i postojanju Pagetove bolesti kosti te nasljednih sindroma, kako bi se bolesnik mogao uputiti na daljnje gensko savjetovanje.³ (III)

Svakog bolesnika sa sarkomom potrebno je detaljno klinički pregledati. Pri sumnji na koštani sarkom treba doznati podatke o mjestu nastanka oteklina, zahvaćenoj kosti, duljini trajanja tegoba, pokretljivosti, statusu limfnih čvorova te općim simptomima (gubitak tjelesne mase, temperature, znojenje i sl.). Važan je parametar i životna dob kada je nastala tegoba. Tako je destruktivna masa u kosti u dobi < 5 godina najčešće neuroblastom ili eozinofilni granulom, a u dobi > 5 godina najčešće primarni tumor kosti, dok se > 40. godine života često radi o mijelomu ili rasadnici.^{4,5} (III)

Pri sumnji na koštani tumor bolesnik se upućuje u centar koji ima multidisciplinarni tim za liječenje sarkoma radi daljnje obrade. U obzir treba uzeti i dobroćudne lezi-

je, ovisno o dobi. Prvi je korak RDG snimka radi utvrđivanja koštane lezije. Zatim slijedi magnetska rezonancija (MR), a MSCT radi daljnjeg razjašnjenja kalcificiranih lezija.⁴ (III)

Uzimanje uzorka primarnog tumora za patohistološku analizu može se raditi bilo otvorenom, tzv. kirurškom biopsijom, bilo biopsijom širokom iglom, uvijek u centru s multidisciplinarnim pristupom pri liječenju koštanih sarkoma. Kod otvorene biopsije treba paziti da se mjesto na koži i biopsijski kanal obilježe kako bi se za vrijeme definitivne operacije odstranili u cijelosti. Uzorak koji se uzima mora biti reprezentativan, prikladno spremljen, pogodan za sve potrebne pretrage (histološke, imunohistokemiju, FISH, PCR...). Uzorak treba pregledati i obraditi patolog iskusen u radu sa sarkomima. Nalaz se opisuje prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine.^{2,4} (III)

Za mekotkivne sarkome vrijede iste preporuke kao i za koštane. Obrada, dijagnostika i liječenje provode se u centru gdje postoje multidisciplinarni timovi s iskustvom u liječenju mekotkivnih sarkoma. Nakon kliničkog pregleda i anamneze prva dijagnostička metoda je ultrazvuk (UZ) radi vizualizacije, uzimanja mjera i definiranja eventualnog mjesta biopsije. Zatim slijede MSCT i MR. Uzimanje biopsije širokom iglom standard je za periferne tumore, dok se za retroperitonealne tumore u načelu ne rade biopsije. Očekuje se da ju radi iskusni kliničar i da pritom obilježi mjesto biopsije kako bi se poslije moglo ekscidirati. Uzorak mora biti reprezentativan i spremljen tako da se mogu raditi sve pretrage (histologija, IHC, FISH...). Ako je tumor površinski i do 3 cm, može se izvesti kirurška ekscizija u cijelosti. Uzorak treba pregledati i obraditi iskusen patolog i napisati nalaz prema klasifikaciji SZO-a iz 2013. Stupanj zloćudnosti opisuje se prema klasifikaciji FNCLCC-a (*Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer*), koja ima tri gradusa, od 1 – niski stupanj, do 3 – visoki stupanj zloćudnosti. Temelji se na tri parametra: stupnju diferencijacije, postotku nekroze i broju mitozu.^{2,6} (III)

Nakon biopsije i postavljanja odgovarajuće dijagnoze koštanih sarkoma potrebno je napraviti procjenu proširenosti bolesti, tzv. *staging*. Opseg primarnog tumora i rasadnice važni su prognostički parametri. Standardne su metode RDG dijagnostika, scintigrafija kosti i CT.

Slične preporuke vrijede i za mekotkivne sarkome. Za neke podtipove potrebno se osvrnuti i na limfne čvorove (*clear cell*, epiteloidni tumori), a za druge i na mozak (*alveolar soft part sarcoma*, *angiosarcoma*) ili kralježničnu moždinu (*myxoid round cell liposarcoma*). Magnetska rezonancija, scintigrafija i PET imaju ulogu u *stagingu* i praćenju odgovora na terapiju.

FDG-PET/CT koristan je u *stagingu* osteosarkoma i mekotkivnih sarkoma visokoga gradusa, posebno Ewingova sarkoma, rabdomiosarkoma, leiomiosarkoma, osteosarkoma, pleomorfnog sarkoma, sinovijalnog sarkoma i miksoidnog liposarkoma. Posebno je koristan u bolesnika s metastatskim sarkomom, koji se razmatraju za metastazektomiju jetre ili pluća. SUVmaks. (standardizirana vrijednost akumulacije) prognostički je čimbenik preživljenja.⁷ (IIB)

FDG-PET bolji je od MR-a u detekciji rasadnica u limfne čvorove i koštanih rasadnica (osjetljivost 90% : 82%). U slučaju Ewingova sarkoma nadmoć FDG-PET-a u odnosu prema scintigrafiji skeleta još je znatnija (osjetljivost 88% : 37%).^{8,9,10} (IIB)

FDG-PET posebno je koristan u detekciji intraosealnih skip-lezija, koje se teže razlikuju od fiziološke hemato-poetske moždine vidljive na MR-u.¹⁰ (IIB)

Osjetljivost FDG-PET-a za plućne rasadnice manja je u odnosu prema CT-u, jer malene lezije (< 5 mm) ne moraju nakupljati FDG (50% : 75%).⁷ (IIB)

Ne postoje standardizirani laboratorijski testovi (biljezi) za koštane i mekotkivne sarkome. Kod koštanih sarkoma za procjenu aktivnosti bolesti korisni su alkalna fosfataza (ALP)¹¹ (IA) i laktat dehidrogenaza (LDH), a kod mekotkivnih sarkoma za to se određuje LDH.

S obzirom na to da kemoterapijski protokoli za liječenje sarkoma mogu oštetiti bubrežnu i srčanu funkciju, a kod koštanih sarkoma i sluh, prije liječenja valja izmjeriti renalne parametre (ureja, kreatinin, klirens kreatinina i urin) i napraviti UZ srca te audiogram.

Radi očuvanja plodnosti, prije početka liječenja i mekotkivnih i koštanih sarkoma, preporučuje se krioprezervacija sperme za muškarce, a za žene konzultacija s ginekologom u Centru za reprodukciju.^{2,5} (III)

Mekotkivni sarkomi i koštani sarkomi – minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na sarkom upućuje se na pregled u centar gdje postoji multidisciplinarni tim s iskustvom u liječenju sarkoma,
2. pri sumnji na postojanje nasljedne predispozicije (npr., neurofibromatoza tipa 1 i zloćudni tumor živčanih ovojnica) bolesnik se upućuje u gensko savjetništvo,
3. standardna laboratorijska obrada uključuje krvnu sliku, osnovnu biokemiju, specijalnu biokemiju tipa LDH (laktat dehidrogenaza) te ALP-a (alkalna fosfataza). Ako se predviđa kemoterapija, potrebno je procijeniti i temeljnu srčanu i bubrežnu funkciju,
4. slikovne metode: pri obradi primarne lezije kod osteosarkoma provode se u prvom redu RDG, zatim MR i CT, a u obradi proširenosti bolesti ponajprije CT prsnog koša, trbuha i zdjelice. Kod mekotkivnih sarkoma, za primarne se lezije, ovisno o lokalizaciji, rabe UZ, CT i MR, a u procjeni proširenosti bolesti prvo CT,
5. uzimanje uzorka tkiva za PH dijagnostiku mora se napraviti u centru s iskustvom u dijagnostici, liječenju i praćenju sarkoma. Standard je biopsija širokom iglom ili otvorena kirurška biopsija, ovisno o vrsti tumora,
6. PET/CT, premda se ne rabi u rutinskoj dijagnostici, preporučuje se pri *stagingu* koštanih i mekotkivnih sarkoma visokoga gradusa, posebno u dijagnostici rasadnica u limfne čvorove i koštanih 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. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:iii102–12.
3. Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. Sarcoma 2011;2011:1–13.
4. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:iii113–23.
5. Grimer R, Athanasou N, Gerrand C i sur. UK Guidelines for the management of bone sarcomas. Sarcoma 2010;2010:1–14.

6. Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD i sur. Multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. Sci World J 2013;2013:1–11.
7. Fuglo HM, Jørgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. The diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39:1416–24.
8. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM i sur. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: Comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. Am J Roentgenol 2001;177:229–36.
9. Quartuccio N, Fox J, Kuk D i sur. Pediatric bone sarcoma: Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. Am J Roentgenol 2015;204:153–60.
10. Völker T, Denecke T, Steffen I i sur. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: Results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol 2007;25:5435–41.
11. Ren HY, Sun LL, Li HY, Ye ZM. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase level in osteosarcoma: A meta-analysis of published data. Biomed Res Int 2015;2015:1–11.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja tumora SŽS-a

Prema Registru za rak, u Republici Hrvatskoj od tumora središnjega živčanog sustava (SŽS) u 2014. godini oboljelo je 255 muškaraca i 210 žena.¹

Prema dobnoj distribuciji, primarni tumori mozga najčešći su u dobi od 60 do 74 godine, dok je drugo najčešće razdoblje u djetinjstvu, u dobi od 5 do 10 godina.¹

Primarni tumori mozga čine oko 2% novotvorina, dok se sa sekundarizmima mozga udio povećava i do 5%. Udio metastatskih tumora mozga sve je veći te iznosi 40 do 60% ukupnog broja svih moždanih tumora.

Među primarnim tumorima mozga najučestaliji su gliomski tumori visokog stupnja zloćudnosti, zatim slijede meningeomi pa mezenhimalni tumori.²

Endogeni čimbenici rizika od nastanka tumora mozga jesu dob viša od 60 godina te genski i nasljedni čimbenici. Od ostalih čimbenika rizika spominje se izloženost kemijskim spojevima poput policikličkih ugljikohidrata, ionizirajućeg zračenja, a mišljenja oko mogućega negativnog utjecaja radiovalova te prekomjerne izloženosti mobilnim telefonima dosta su prijeporna.

Zbog svega navedenoga ne postoji program ranog otkrivanja tumora mozga.

Klinička slika odlučujući je čimbenik za provođenje dijagnostičke obrade kojom će se potvrditi radi li se o tumorskom procesu SŽS-a. Pojava simptoma može biti nagla ili vrlo postupna te nespecifična, ovisno o smještaju i veličini samog procesa te njegovu kompresivnom učinku na okolno tkivo mozga.

Vodeći simptomi jesu glavobolja, epileptička ataka te promjene u ponašanju i karakteru bolesnika.³ Također, može doći do poremećaja kognitivnih funkcija, poremećaja pamćenja, promjena temperamenta i dezorijentiranosti. Razvoj tumora mozga može se prezentirati pojavom neurološkog deficita, znakovima povišenja intrakranijalnog tlaka, uz razvoj zastojne papile, jakih glavobolja s povraćanjem i poremećaja svijesti.⁴

Potrebno je stoga uzeti detaljnu anamnezu i heteroanamnezu, klinički status bolesnika, uz detaljan neurološki pregled. Nakon toga donosi se odluka o CT-u mozga (s kontrastom, osim u slučaju kontraindikacije za primjenu kontrastnog sredstva). Dobiveni nalaz CT-a indicira eventualno širenje dijagnostike na MR mozga. Ovisno o nalazu, donosi se odluka o operaciji ili stereotaksijskoj biopsiji. Patohistološki nalaz (PH) određuje daljnju tera-

piju ili dijagnostički postupak, a na temelju odluke tima za liječenje tumora mozga.⁵

Bolesnike u kojih se slikovnim metodama postavi sumnja na rasadnice u mozgu ili se njihovo postojanje dokaže PH nalazom, a koji nemaju prije utvrđeno sjelo primarnog tumora, potrebno je dodatno dijagnostički obraditi.⁶ Redoslijed i izbor pretraga ovise o brojnim čimbenicima: dobi, spolu, prisutnim simptomima i znakovima te PH nalazu koji nas određeni imunohistokemijskim biljezima može uputiti na primarno sjelo. FDG-PET/CT ne smatra se dijelom rutinske dijagnostičke obrade.

¹¹C-metionin (MET) (ciklotronski proizveden kratkoživući obilježivač) i ¹⁸F-fluoretiltirozin (FET) bolji su pri definiranju opsega tumora u glioma niskog i srednjega gradusa u usporedbi s FDG-om, budući da FDG zbog visoke akumulacije u korteksu mozga ima ograničenu uporabu.⁷ (IIA) MET i FET nisu dostupni u našim PET/CT centrima.

U posljednje se vrijeme pri *stagingu* tumora počeo rabiti ¹⁸F-kolin-PET/CT koji, zbog svoje visoke specifičnosti za proliferativnu aktivnost tumora, pruža dodatne informacije o njegovu gradusu.⁸ (IIA) Dostupan je u PET/CT centrima u Hrvatskoj.

Svakako najveći doprinos u detekciji, *stagingu* i funkcionalnoj karakterizaciji tumora mozga očekuje se od PET/MR-a.⁹ (III)

Tumori SZS-a – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s glavnim simptomima koji upućuju na tumor mozga upućuje se na pregled neurologu ili u hitnu službu ako dobije nagle simptome povišenja intrakranijalnog tlaka,
2. učiniti CT mozga,
3. ako nalaz CT-a upućuje na tumorski proces, potrebni su pregled neurokirurga te odluka o MR-u mozga,
4. nakon biopsije i PH nalaza potreban je sastanak multidisciplinarnog tima radi odluke o nastavku liječenja,
5. tim donosi odluku i o eventualnom proširivanju dijagnostičkih postupaka,
6. FDG-PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ¹⁸F-kolin-PET/CT može se razmotriti.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9–29.
3. Patchell RA. The management of brain metastases. Cancer Treat Rev 2003;29:533–40.
4. Pignatti F, van den Bent M, Curran D i sur. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol 2002;20:2076–84.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P i sur. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. Neuro Oncol 2013;15:ii1–56.
6. Laws ER, Parney IF, Huang W i sur. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. J Neurosurg 2003;99:467–73.
7. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of ¹⁸F-FET versus ¹⁸F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: Systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol 2016;18:426–34.
8. Giovannini E, Lazzeri P, Milano A, Gaeta M, Ciarmiello A. Clinical applications of choline PET/CT in brain tumors. Curr Pharm Des 2015;21:121–7.
9. Weber WA. PET/MR imaging: A critical appraisal. J Nucl Med 2014; 55(Suppl. 2):56S–58S.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka glave i vrata

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj su 2014. godine 8% svih novootkrivenih slučajeva zloćudnih bolesti činili karcinomi glave i vrata (u više od 90% slučajeva histološki se radi o karcinomima pločastih stanica). Ukupno je zabilježeno 890 novih slučajeva karcinoma glave i vrata (najčešći je bio larinks s 313 novootkrivenih slučajeva), od kojih 746 u muškaraca i 144 u žena. Karcinomi glave i vrata pretežno su bolest muškaraca i samo od karcinoma larinksa umrlo je 2014. godine ukupno 179 muškaraca.¹

Čimbenici rizika od nastanka karcinoma glave i vrata uključuju uglavnom okolišne čimbenike, od kojih su najvažniji pušenje i učestala konzumacija alkohola.² Postoji snažna povezanost između trajne infekcije visokorizičnim podtipovima humanog papiloma virusa (osobito tipom 16) i rizika od nastanka karcinoma pločastih stanica glave i vrata.³

U bolesnika s potvrđenim karcinomom glave i vrata potrebno je uzeti temeljitu anamnezu da bi se utvrdilo postojanje čimbenika rizika koji su mogli pridonijeti nastanku zloćudne bolesti. Valja imati na umu da je epitel čitavog aerodigestivnog trakta izložen štetnim utjecajima pušenja i konzumacije alkohola te da se u bolesnika s tumorima glave i vrata češće mogu razviti druge primarne zloćudne bolesti (glave i vrata na drugoj lokalizaciji, jednjaka, želuca, pluća).

Bolesnik se upućuje na pregled otorinolaringologu, s obzirom na anatomske specifičnosti regije glave i vrata te potrebu primjene fiberoskopije radi utvrđivanja lokalizacije, lokalne proširenosti i eventualnog postojanja sinkronih tumora različitih regija glave i vrata.

Svakog bolesnika s dokazanim karcinomom glave i vrata treba laboratorijski obraditi, uključujući kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu te minimalno RDG srca i pluća, radi probira na primarni ili sekundarni rak pluća. Rendgenogram srca i pluća svakako treba učiniti inicijalno, ali kada se radi inicijalni CT glave i vrata, gotovo se uvijek nadopuni i CT-om prsnog koša. Bolesnici s karcinomima glave i vrata često su i u rizičnoj skupini za razvoj raka pluća pa je radi probira na primarni karcinom i zbog eventualnog postojanja sekundarnih lezija preporučljivo učiniti i CT prsnog koša.

Bolesnik se upućuje na pregled onkologu radi procjene optimalnog modaliteta primarnog liječenja i procjene potrebe za dodatnom dijagnostičkom obradom.

Kompjutorizirana tomografija i MR komplementarne su pretrage u prijeoperacijskoj dijagnostici tumora glave i vrata.⁴ Sve bolesnike s rakom glave i vrata preporučuje se uputiti na CT glave i vrata radi procjene veličine i lokalizacije tumora i njegova odnosa prema važnim okolnim strukturama.⁵ Prema preporuci otorinolaringologa, CT se može nadopuniti MR-om (u bolesnika s tumorima orofarinksa, u bolesnika kod kojih postoji sumnja na infiltraciju tumorskim procesom živaca, krvnih žila, baze lubanje, cervikalne kralježnice ili orbite).^{6,7} (IIA)

PET/CT preporučuje se pri *stagingu* tumora, u bolesnika kod kojih postoji nesigurnost o proširenosti bolesti konvencionalnim slikovnim metodama te u *stagingu* bolesnika s visokim rizikom od diseminacije. U dijagnostici proširenosti planocelularnog karcinoma glave i vrata PET/CT je bolji od konvencionalnih metoda oslikavanja;

osjetljivost i specifičnost PET/CT-a iznose 89,3% i 89,5%, dok su za konvencionalne metode oslikavanja osjetljivost i specifičnost 71,6% i 78%.^{8,9,10} (IIA)

Također, PET/CT preporučuje se za identificiranje primarnog sijela bolesti u bolesnika koji se prezentiraju rasadnicama planocelularnog karcinoma u limfnim čvorovima vrata, u kojih drugim metodama nije nađen primarni tumor. PET/CT otkriva primarni tumor u 50% bolesnika.¹¹ (IIA)

Rak glave i vrata – minimum dijagnostike:

1. bolesnik se upućuje na pregled otorinolaringologa radi uzimanja uzorka za patohistološku potvrdu i procjene lokalne proširenosti bolesti,
2. bolesnik s histološki dokazanim karcinomom glave i vrata upućuje se na pregled onkologu,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
4. valja učiniti RDG srca i pluća,
5. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati CT glave i vrata, a preporučljivo je učiniti i CT prsnog koša. Prema preporuci otorinolaringologa, pretraga se može nadopuniti MR-om.
6. PET/CT nije indiciran u rutinskoj prijeoperacijskoj obradi, ali se preporučuje u *stagingu* bolesnika s visokim rizikom od diseminacije.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016. Bilt. br. 39.
2. Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1982;306:1151–5.
3. Gillison ML, Koch WM, Capone RB i sur. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20.
4. Kaanders JH, Hordijk GJ; Dutch Cooperative Head and Neck Oncology Group. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol* 2002;63:299–307.
5. Abraham J. Imaging for head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24:455–71.
6. Hagiwara M, Nusbaum A, Schmidt BL. MR assessment of oral cavity carcinomas. *Magn Reson Imaging Clin N. Am* 2012;20:473–94.
7. Zhang SX i sur. Comparison of SPECT/CT, MRI and CT in diagnosis of skull base bone invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Mater Eng* 2014;24:1117–24.
8. Rohde M i sur. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014;50:2271–9.
9. Lonneux M i sur. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010;28:1190–5.
10. Cacicedo J i sur. Should PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1378–89.
11. Johansen J i sur. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2008;30:471–8.

Popis sijela tumora za koja su priređene 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, kirurzima, ginekolozima, radiolozima, specijalistima nuklearne medicine) priređene 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