

## Smjernice Guidelines

# PRAĆENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a II. dio: rak bubrega, rak mokraćnog mjehura, rak prostate, rak testisa

## CANCER PATIENTS FOLLOW-UP – CROATIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES Part II: renal cell cancer, urinary bladder cancer, prostate cancer, testicular cancer

AUTORI UIME HDIO-A: MILENA GNJIDIĆ, ŽELJKO VOJNOVIĆ, MISLAV ČONKAŠ,  
FILIP GRUBIŠIĆ ČABO, BORISLAV BELEV, ANUŠKA BUDISAVLJEVIĆ, IVAN GILJA,  
NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, ROBERT ŠEPAROVIĆ, DAMIR VRBANEC\*

**Deskriptori:** Tumori bubrega – dijagnoza, patologija, liječenje; Karcinom bubrežnih stanica – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori mokraćnog mjehura – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori prostate – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori testisa – dijagnoza, patologija, liječenje; Seminom – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumorski stadij; Medicinska onkologija – standardi; Preporuke – standardi; Studije praćenja; Hrvatska

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

**Descriptors:** Kidney neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma, renal cell – diagnosis, pathology, therapy; Urinary bladder neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Prostatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Testicular neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Seminoma – diagnosis, pathology, therapy; Neoplasm staging; Medical oncology – standards; Practice guidelines as topic – standards; Follow-up studies; Croatia

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

Liječ Vjesn 2016;138:167–172

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

raka ne utječe na ukupno preživljenje. Međutim, zbog straha od povrata bolesti liječnici su izloženi velikom pritisku bolesnikâ, što utječe na neracionalan broj često vrlo skupih dijagnostičkih postupaka. Povećan broj pretraga, ovisno o nalazu, dodatno generira nove pretrage. Sve to utječe na kvalitetu života bolesnika, povećava rizik od nastanka kom-

\* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Milena Gnjidić, doc. dr. sc.; Borislav Belev, dr. med.; doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbaneć, dr. med.), **OB Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.), **ŽB Čakovec** (Mislav Čonkaš, dr. med.), **OB Šibenik** (Filip Grubišić Čabo, dr. med.), **OB Pula** (Anuška Budisavljević, dr. med.), **KB Sveti Duh** (Ivan Gilja, dr. med.), **Klinika za tumore KBC-a Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.)

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

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

plikacija, smanjuje broj radnih sati radno sposobnih preživjelih bolesnika i znatno povećava troškove zdravstvenog sustava. Stoga je Hrvatsko društvo za internističku onkologiju (HDIO) donijelo preporuke radi prevladavanja navedenih problema, definiranja skupine bolesnika koja će imati koristi od ranijeg otkrivanja recidiva bolesti te racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U preporukama su sadržana najčešća sijela malignih tumora u RH. Izrada preporuka nije financijski potpomognuta. Preporuke se odnose na praćenje nakon završenoga primarnog antineoplastičnog liječenja. Sve navedene preporuke razine su dokaza 2A ako nije drugačije navedeno. Liječenje i praćenje bolesnika s metastatskom bolesti, kao i zbrinjavanje nuspojava onkološkog liječenja uglavnom su u djelokrugu onkologa.

### Metodologija

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

### Rak bubrega – preporuke za praćenje

Na rak bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma – RCC*) otpada od 2 do 3% zloćudnih tumora u odraslih. Najčešće se pojavljuje u dobi od 60 do 70 godina, i to u zapadnim zemljama. U posljednje vrijeme u nekim se skandinavskim zemljama bilježi pad incidencije i mortaliteta od raka bubrega. Međutim, zemlje istočne Europe pa i Hrvatska još imaju porast incidencije i mortaliteta od raka bubrega.<sup>1</sup>

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2013. godini od raka bubrega u Hrvatskoj je obolio 481 muškarac, što je 4% zloćudnih tumora u muškaraca te 261 žena, što je 3% zloćudnih tumora u žena. Stopa incidencije iznosila je 15,6/100.000, 23,3/100.000 za muškarce i 10,5/100.000 za žene. Od 481 oboljelog muškarca 280 ih umre.<sup>2</sup>

Bolest se u više od 50% slučajeva dijagnosticira slučajno, tijekom obrade zbog nekoga drugog razloga. Stoga se rak najčešće i dijagnosticira u lokoregionalnom stadiju. Ukupno petogodišnje preživljenje od raka bubrega prosječno iznosi 50 do 60%, a preživljenje metastatske bolesti iznosi manje od 10%.<sup>1</sup>

Prognoza raka bubrega ovisi o stadiju bolesti, ali i o prisutnim čimbenicima rizika, kao što su veličina, gradus i nekroza tumora. Čimbenici rizika o kojima ovisi metastatska bolest jesu Karnofskyjev status, vrijednost hemoglobina,

vrijeme od dijagnoze do liječenja (povrata bolesti), kalce-mija, broj trombocita i broj neutrofila.<sup>3</sup>

Lokalna bolest liječi se kirurški. Provode se ablacija tumora, parcijalna nefrektomija ili radikalna nefrektomija, ovisno o veličini tumora i stanju bolesnika. Petogodišnje preživljenje T1 i T2-tumora iznosi više od 80%. Nema dokaza da adjuvantna terapija pridonosi preživljenju.<sup>1,2,4</sup> Metastatska bolest liječi se tzv. ciljanom terapijom (inhibitorima angiogeneze, mTOR-inhibitorima).

Praćenje nakon lokalnog zahvata (ablacija tumora i parcijalna ili radikalna nefrektomija) nije standardizirano i nema točnih preporuka. Ovisi o stadiju tumora, njegovim patohistološkim karakteristikama i vrsti zahvata. Osnovni je cilj praćenja otkriti lokalni povrat bolesti ili metastatsku bolest dok je kirurški izlječiva.<sup>1</sup>

Većina povrata bolesti dogodi se u roku od tri godine iako postoje i kasni relapsi, nakon više od 10 godina.<sup>4,5</sup>

Praćenje se provodi radiološkom kompjuteriziranom tomografijom (skr. CT) ili magnetskom rezonancijom (skr. MRI), jer radiogram (RDG) pluća i ultrazvuk (UZ) abdomena nisu dovoljno osjetljive metode i mogu se preporučiti samo bolesnicima s niskim rizikom od povrata bolesti. PET-CT-sken nije opravdan u rutinskom praćenju nakon nefrektomije zbog raka bubrega.<sup>1,4,6</sup>

Slikovne pretrage nakon pet godina provode se ovisno o individualnim čimbenicima rizika i prema kliničkoj indikaciji.

#### Plan praćenja nakon parcijalne ili radikalne nefrektomije (stadij I):

1. anamneza i klinički pregled svakih šest mjeseci tijekom dvije godine, potom jedanput na godinu do pet godina. Prilikom praćenja potrebno je educirati bolesnika o simptomima povrata bolesti i važnosti zdravih životnih navika;
2. laboratorijski nalazi (krvna slika, urin, biokemijski parametri) svakih šest mjeseci tijekom dvije godine, potom jedanput na godinu do pet godina;
3. CT/MRI abdomena i zdjelice u roku od tri do dvanaest mjeseci nakon operacije, zatim jedanput na godinu tijekom tri godine, ovisno o individualnim čimbenicima rizika;
4. CT toraksa ili RDG pluća jedanput na godinu tijekom tri godine, a potom prema kliničkoj indikaciji;
5. CT/MRI glave ili MRI kralježnice prema kliničkoj indikaciji;
6. sken kostiju prema kliničkoj indikaciji.

#### Plan praćenja nakon radikalne nefrektomije (stadij II/III):

1. anamneza i klinički pregled svaka tri mjeseca do šest mjeseci tijekom tri godine, potom jedanput na godinu do pet godina, a zatim prema kliničkoj indikaciji;
2. laboratorijski nalazi (krvna slika, urin, biokemijski parametri) svakih šest mjeseci u dvije godine, potom jedanput na godinu do pet godina, a zatim prema kliničkoj indikaciji;
3. CT/MRI abdomena i zdjelice u roku od tri do šest mjeseci, zatim svaka tri do šest mjeseci tijekom barem tri godine, a nakon toga jedanput na godinu do pet godina;
4. CT toraksa u roku od tri do šest mjeseci nakon radikalne nefrektomije, zatim CT toraksa ili RDG pluća svaka tri do šest mjeseci, barem tri godine, a potom jedanput na godinu do pet godina;

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

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

5. CT/MRI glave ili MRI kralježnice prema kliničkoj indikaciji;
6. sken kostiju prema kliničkoj indikaciji.

#### LITERATURA

1. *Ljungberg B, Bensalah K, Bex A i sur.* Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology; 2016.
2. *Registar za rak.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten br. 38, 2015.
3. *Escudier B, Porta C, Schmidinger M i sur.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii49–56.
4. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Kidney Cancer. Version 3.2015.
5. *Egger SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P.* Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3101–6.
6. *Doornweerd BJJ, de Jong IJ, Bergman LM, Ananias HJK.* Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2014;32(4): 1015–9.

### Rak mokraćnog mjehura – preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u Hrvatskoj je 2013. godine rak mokraćnog mjehura dijagnosticiran u 784 muškarca i 233 žene (ukupno 1017 novooboljelih osoba). Rak mokraćnog mjehura nalazi se na četvrtome mjestu prema učestalosti u muškaraca i na dvanaestome mjestu prema učestalosti u žena. Incidencija raka mokraćnog mjehura u Hrvatskoj 2013. godine iznosila je 37,9/100.000 muškaraca te 10,5/100.000 žena.<sup>1</sup>

Mortalitet od raka mokraćnog mjehura u Europi iznosi 7,1/100.000 bolesnika.<sup>2</sup>

Podaci o mortalitetu od raka mokraćnog mjehura u Hrvatskoj nisu poznati.

Rak mokraćnog mjehura se, ovisno o dubini zahvaćanja stijenke mokraćnog mjehura, dijeli na mišićno-neinvazivni (tzv. površni) i mišićno-invazivni. Najčešće se, u 80 do 90% slučajeva, dijagnosticira u ranome stadiju, kada zahvaća samo stijenku mokraćnog mjehura. Prilikom postavljanja dijagnoze bolesti većina je bolesnika starija od 65 godina.<sup>2</sup>

U liječenju raka mokraćnog mjehura primjenjuje se loko-regionalna terapija (kirurgija, zračenje, instalacija BCG-cjepivom ili citostaticima) i sustavna terapija (kemoterapija), ovisno o stadiju bolesti.<sup>2,3</sup>

Liječenje mišićno-neinvazivnog raka mokraćnog mjehura usmjereno je na smanjenje recidiva bolesti i sprečavanje napredovanja bolesti, jer od 31 do 78% bolesnika doživi recidiv ili novi rak mokraćnog mjehura u roku od pet godina.<sup>4,5</sup>

Terapija izbora je potpuna transuretralna resekcija tumora (TUR), nakon koje slijedi intravezikalna terapija, ovisno o riziku od povrata tumora. Intravezikalno se može primijeniti BCG-cjepivo (*Bacillus Calmette-Guérin*).

Visoki rizik od recidiva imaju multipli T1-tumori gradusa 3, tumori *in situ* (TIS) ili tumori s većom dubinom invazije, u kojih u obzir dolazi i cistektomija.<sup>2,5</sup>

Standardno liječenje mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura jest radikalna cistektomija s limfadenektomijom, uz različite načine derivacije urina.<sup>2,3,5–7</sup>

Radioterapija se primjenjuje sama ili kombinirano s kemoterapijom ako se nastoji očuvati mokraćni mjehur ili ako postoji kontraindikacija za cistektomiju, ili za ublažavanje simptoma bolesti (krvarenje, bol).<sup>2,3,5</sup>

Kemoterapija na bazi cisplatin primjenjuje se prije cistektomije (neoadjuvantna) ili poslije cistektomije (adjuvantna) te u metastatskoj bolesti.

Premda nema standardiziranih preporuka za praćenje nakon liječenja raka mokraćnog mjehura, preporučuje se intenzivnije praćenje lokalno uznapredovalog raka ili ako su bili zahvaćeni limfni čvorovi. Postoji rizik od nastanka drugoga primarnog tumora duž cijelog uroepitela – u pijelolu, ureteru i uretri.<sup>3</sup>

Pritom važnu ulogu imaju anamneza i klinički pregled radi procjene simptoma i znakova bolesti, procjene nutritivnog i psihosocijalnog statusa bolesnika te edukacije bolesnika o važnosti prepoznavanja simptoma, koji mogu upućivati na povrat ili diseminaciju bolesti (hematurija, dizurija, učestalo mokrenje, umor, slabost, gubitak apetita, gubitak težine, boli u trbuhu, kašalj, zaduha, boli u kostima).

Najvažnije dijagnostičke pretrage tijekom praćenja jesu endoskopske pretrage i citologija urina u ranome stadiju raka mokraćnog mjehura te radiološke pretrage (CT) u uznapredovalom stadiju raka mokraćnog mjehura.<sup>2,3,5</sup>

PET-CT nije opravdan tijekom postoperativnog praćenja.

Bolesnici koji imaju ureterokutane stome ili različite tipove postoperativnih, tzv. „novih“ mokraćnih mjehura, nalažu dugotrajno praćenje zbog mogućih komplikacija kao što su učestale uroinfekcije, urolitijaza, smetnje pražnjenja urina, stenozne anastomoze, pogoršanje renalne funkcije, metabolička acidoza i nedostatak vitamina B<sub>12</sub>.<sup>3</sup>

#### Plan praćenja nakon liječenja raka mokraćnog mjehura

Nakon liječenja mišićno-neinvazivnog raka mokraćnog mjehura (TUR+/-instalacije):

1. urin citološki i cistoskopija svaka tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, potom svakih šest do dvanaest mjeseci do pet godina; tumori visokog rizika nalažu češće praćenje – svaka tri mjeseca tijekom prve dvije godine, zatim svakih šest mjeseci do pet godina, dalje jedanput na godinu;
2. za tumore visokog rizika CT-IVU ili IVU (intravenska urografija) jedanput na godinu.

Nakon radikalne cistektomije:

1. urin citološki, krvna slika i biokemijske pretrage krvi svaka tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, zatim svakih šest mjeseci do pet godina, a kasnije ako je klinički indicirano;
2. RDG ili CT pluća, CT abdomena i zdjelice svaka tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, jedanput na godinu do pet godina, nakon toga prema riziku od povrata bolesti i kliničkoj indikaciji.

Nakon adjuvantne kemoterapije (nema preporuka u smjernicama):

1. citološki pregled urina, krvna slika i biokemijske pretrage krvi svaka tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, zatim jedanput na godinu do pet godina, kasnije prema riziku od povrata bolesti i kliničkoj indikaciji;
2. CT abdomena i zdjelice svaka tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, zatim jedanput na godinu do pet godina, kasnije prema riziku od povrata bolesti i kliničkoj indikaciji;
3. RDG ili CT pluća svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine, zatim jedanput na godinu, kasnije prema riziku od povrata bolesti i kliničkoj indikaciji.

#### LITERATURA

1. *Registar za rak.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, Zagreb, 2015.
2. *Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ i sur.* Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 (Suppl 3):iii40–8.



3. *Witjes JA, Compérat E, Cowan NC i sur.* EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65(4):778–92.
4. *Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W i sur.* Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466–5; discussion 475–7.
5. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Bladder Cancer. Version 1.2015.
6. *Gakis G, Efsthathiou J, Lerner SP i sur.* ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63(1):45–57.
7. *Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA i sur.* Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol* 2010;184(4):1296–300.

### Rak prostate – preporuke za praćenje

Rak prostate je, nakon raka pluća, u svijetu drugi najčešći rak u muškaraca. Najčešći je u onih starijih od 70 godina.<sup>1</sup>

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2013. godini bilo je u Hrvatskoj 1698 novooboljelih muškaraca od raka prostate, a umrlo ih je 749. Iz toga proizlazi da je rak prostate bio treći najčešći zloćudni rak u muškaraca. Incidencija raka prostate bila je 82,2/100.000 muškaraca, a posljednjih godina njegova incidencija lagano pada. Treba napomenuti da incidencija s dobi kontinuirano raste, tako da je u dobnim skupinama iznad 70 godina i najčešće sjelo raka u muškaraca.<sup>2</sup>

U zapadnim zemljama postoji visoka incidencija raka prostate, ali smrtnost se sve više smanjuje zahvaljujući provođenju probira antigena specifičnog za prostatu (PSA) u zdravoj populaciji i otkrivanju bolesti u ranom stadiju. Međutim, pokazalo se da se provođenjem probira u zdravoj populaciji mnogi bolesnici nepotrebno liječe i u Europi se ne preporučuje provođenje probira.<sup>3</sup>

Petogodišnje preživljenje za rak prostate iznosi oko 83,4% (podaci za Europu iz 2007. godine).<sup>4</sup>

Rak prostate klasificira se kao lokalna (zahvaćena samo prostata), lokoregionalna (zahvaćeni prostata i limfni čvorovi) i metastatska bolest (diseminacija u kosti, limfne čvorove abdomena, pluća i jetru).<sup>4</sup>

Lokalna bolest dijeli se na bolest niskog, srednjeg i visokog rizika, ovisno o T-stadiju, koncentraciji antigena specifičnog za prostatu (PSA) i Gleasonovu zbroju. Vrsta liječenja određuje se prema riziku.<sup>1,4,5</sup>

U liječenju bolesti niskog rizika od povrata lokaliziranog raka prostate primjenjuju se pozorno čekanje, aktivno praćenje, radikalna prostatektomija, radikalna iradijacija ili brahiterapija. U liječenju bolesti srednjeg rizika od povrata lokaliziranog raka prostate primjenjuju se radikalna prostatektomija +/- limfadenektomija, radikalna iradijacija s terapijom koju deprivira antigen ili brahiterapija. U liječenju visokorizičnog, lokalnog ili lokalno uznapredovalog raka prostate preporučuje se radikalna iradijacija i endokrina terapija, tijekom dvije do tri godine. U liječenju metastatske bolesti radi se kastracija (kirurška ili farmakološka), s kemoterapijom ili bez kemoterapije te se kod kastracijski rezistentne bolesti dodaje i dopunska endokrina manipulacija ili kemoterapija.<sup>1,5–10</sup>

Cilj je praćenja nakon lokalnog liječenja ocijeniti učinak liječenja, otkriti i liječiti komplikacije i rano otkriti povrat bolesti.<sup>5</sup> Nakon lokalnog liječenja raka prostate temelj je praćenja kontrola ukupnog PSA u krvi. Kao dokaz povrata bolesti nije dovoljno samo jedno mjerenje PSA.

Nakon radikalne prostatektomije PSA pada na nemjerljive vrijednosti u šest tjedana. Porast PSA na 0,2 ng/mL ili više tijekom dva mjerenja znači povrat bolesti.<sup>1,3,4</sup>

Nakon radikalne radioterapije PSA nikada ne padne na nemjerljive vrijednosti i pada sporije, obično u tri godine na oko 1,0 ng/mL. Svaki bolesnik ima svoju najnižu vrijednost (*nadir*) PSA. Porast za 2 ng/mL ili više od nadira smatra se biokemijskim povratom bolesti (RTOG-ASTRO Consensus).<sup>1,3,4</sup>

Porast PSA tijekom endokrine terapije, uz zadovoljavajuću kastraciju (testosteron < 1,7 nmol/L), znači progresiju bolesti i nastanak kastracijski rezistentnog raka prostate.<sup>1,3,4</sup>

Radiološke pretrage nisu indicirane tijekom rutinskog praćenja nakon primarnog liječenja. Indicirane su kada je već došlo do porasta PSA ili kada već postoje simptomi.<sup>11</sup>

Kolin PET-CT sken nije indiciran tijekom rutinskog praćenja nakon radikalnog liječenja raka prostate.

### Plan praćenja raka prostate nakon radikalnoga lokalnog liječenja (prostatektomija, radioterapija):<sup>1,12,13</sup>

1. anamneza i klinički pregled, određivanje PSA svakih šest do dvanaest mjeseci prvih pet godina, nakon toga jedanput na godinu;
2. ako je bolest visokorizična ili je lokalno uznapredovala, tada se preporučuju kontrole PSA svaka tri do šest mjeseci;
3. potreban je DRP jedanput na godinu, ne samo zbog lokalnog relapsa bez porasta PSA nego i radi otkrivanja kolorektalnog raka; DRP se može izostaviti nakon prostatektomije ako je PSA nemjerljiv;
4. druge rutinske laboratorijske i radiološke pretrage nemaju dokazanu kliničku korist i treba ih ograničiti samo na simptomatske bolesnike;
5. praćenje i liječenje kasnih posljedica prostatektomije i radioterapije – smetnje mokrenja, seksualna disfunkcija, disfunkcija crijeva, sekundarni tumori, psihološke smetnje;
6. poticanje na redovite preglede, fizičku aktivnost i zdravu prehranu.

### Plan praćenja raka prostate tijekom endokrine terapije (nemetastatska bolest – visoki rizik od povrata, lokalno uznapredovala bolest):<sup>1,12,13</sup>

1. anamneza, klinički pregled i određivanje PSA svaka tri do šest mjeseci;
2. DRP jedanput na godinu;
3. razina testosterona ako PSA raste;
4. druge pretrage radi otkrivanja i liječenja komplikacija nastalih zbog endokrine terapije (dijabetes, hiperlipidemija, osteoporoz, hipertenzija);
5. poticanje na redovite preglede, fizičku aktivnost i zdravu prehranu.

### LITERATURA

1. *Mottet N, Bellmunt J, Briers E i sur.* Prostate Cancer. European Association of Urology; 2015.
2. *Registar za rak.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, Zagreb, 2015.
3. *Hugosson J, Carlsson S, Aus G i sur.* Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):725–32.
4. *De Angelis R, Sant M, Coleman MP i sur.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23–34.
5. *Martino P, Scattoni V, Galosi AB i sur.* Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol* 2011;29(5):595–605.
6. *James ND, Sydes MR, Clarke NW i sur.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77.

7. Fizazi K, Scher HI, Molina A i sur. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92.
8. Scher HI, Fizazi K, Saad F i sur. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97.
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M i sur. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* (London, England). 2010;376(9747):1147–54.
10. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C i sur. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62(6):976–83.
11. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F i sur. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2918–25.
12. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Prostate Cancer. Version 2.2016.
13. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7.

### Rak testisa – preporuke za praćenje

Rak testisa (podrazumijeva rak zametnih stanica) rijedak je i na njega otpada od 1 do 2% svih zloćudnih tumora. U razvijenim zemljama posljednjih desetljeća incidencija raka testisa u stalnom je porastu. Rak testisa je u 90 do 95% slučajeva tumor zametnih stanica i dijeli se na seminome (50%) i neseminome (50%). To je najčešći rak mladih muškaraca, od 15 do 40 godina. U zapadnim zemljama incidencija raka testisa iznosi od 3 do 10/100.000 stanovnika. Rak testisa je među malobrojnim zloćudnim bolestima koje su izlječive. U prvom stadiju (lokalna bolest) izlječenje je oko 100%, a čak je i metastatska bolest izlječiva u više od 80%.<sup>1,2</sup> Stoga ove preporuke za praćenje, za razliku od ostalih tumorskih sjela, uključuju i bolesnike liječene zbog metastatske bolesti.

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u Hrvatskoj je 2013. godine zabilježen 181 novootkriveni slučaj raka testisa. To čini incidenciju od 8,8/100.000 stanovnika, što je među višima u svijetu. Incidencija raka testisa prati se od 2001. godine, kada je iznosila 5,7/100.000 stanovnika i od tada je u porastu.<sup>3</sup>

Rak testisa se najčešće otkrije kao kvržica u testisu, što nalaže UZ testisa i određivanje tumorskih biljega: alfa-feto-proteina (AFP), beta-korionskoga gonadotropina (βHCG) i laktat dehidrogenaze (LDH). Slijedi radikalna orhidektomija koja će utvrditi histološki tip i lokalnu proširenost. Potom se MSCT-om utvrđuje eventualna proširenost bolesti izvan testisa. Najčešće je bolest lokalna (stadij I), kod seminoma u 75 – 80%, kod neseminoma u 55%.<sup>1,2</sup>

Seminomi se liječe praćenjem, kemoterapijom ili radioterapijom, a neseminomi retroperitonealnom limfadenektomijom, ovisno o stadiju bolesti i histologiji, nakon orhidektomije. U slučaju neseminoma nakon kemoterapije provodi se i kirurško liječenje (odstranjenje rezidualne bolesti). Bolesniku se prije liječenja mora objasniti utjecaj terapijskih postupaka na fertilitet i ovisno o želji bolesnika upućuje se na pohranu sjemena.<sup>1,2,4</sup>

Bolest u stadiju I nakon orhidektomije, kada nije indicirano daljnje liječenje, aktivno prati onkolog, a rjeđe urolog.

#### Plan praćenja raka testisa:

1. anamneza i klinički pregled – obratite pozornost na povećanje limfnih čvorova vrata i supraklavikularnih regija, palpiranje mase u abdomenu, hepatomegaliju, neurološke simptome, kvržice u preostalom testisu;
2. tumorski biljezi (AFP, βHCG, LDH) – najosjetljivija pretraga u otkrivanju ranog relapsa bolesti, ali kod

nekim histoloških tipova ne moraju biti povišeni (seminomi, teratomi);

3. radiološke pretrage – CT abdomena i zdjelice (ili MR), RDG pluća ili CT toraksa, CT mozga (ili MR), UZ preostalog testisa.

#### Plan praćenja seminoma u stadiju I nakon orhidektomije, radioterapije ili kemoterapije<sup>1,4</sup>

1. anamneza/klinički pregled + tumorski biljezi svaka tri do četiri mjeseca u prvoj godini, svakih šest do dvanaest mjeseci u drugoj i trećoj godini, dalje jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup;
2. CT ili MR abdomena i zdjelice svaka tri do četiri mjeseca u prvoj godini, svakih šest do dvanaest mjeseci u drugoj i trećoj godini, dalje jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup;
3. RDG pluća svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine, nakon toga ako je klinički indicirano (ako postoje simptomi), treba učiniti CT toraksa.

#### Plan praćenja neseminoma u stadiju I nakon orhidektomije:<sup>1,4</sup>

1. anamneza/klinički pregled + tumorski biljezi svaka dva mjeseca u prvoj godini, svaka tri mjeseca u drugoj godini, svaka četiri do šest mjeseci u trećoj godini, svakih šest mjeseci u četvrtoj godini, jedanput na godinu u petoj godini, nakon toga individualni pristup prema preporuci onkologa;
2. CT ili MR abdomena i zdjelice svaka četiri do šest mjeseci u prvoj godini, svakih šest do dvanaest mjeseci u drugoj godini, jedanput na godinu u trećoj godini, dalje jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup;
3. RDG pluća svakih šest mjeseci u prvoj godini, zatim jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup.

#### Plan praćenja neseminoma u stadiju I nakon adjuvantne kemoterapije:<sup>1,4</sup>

1. anamneza/klinički pregled + tumorski biljezi svaka tri mjeseca prve dvije godine, svakih šest mjeseci u drugoj i trećoj godini, zatim jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup;
2. CT ili MR abdomena i zdjelice jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup;
3. RDG pluća svakih šest mjeseci prve tri godine, zatim jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup.

#### Plan praćenja nakon izlječenja metastatskog neseminoma i seminoma:<sup>1,4</sup>

1. anamneza/klinički pregled + tumorski biljezi svaka tri mjeseca prve dvije godine, svakih šest mjeseci do pet godina, a dalje jedanput na godinu do deset godina;
2. CT ili MR abdomena i zdjelice svakih šest mjeseci prve dvije godine, jedanput na godinu do pet godina, a dalje individualni pristup;
3. RDG pluća svaka tri mjeseca prve dvije godine, zatim svakih šest mjeseci do pet godina, nakon toga individualni pristup;
4. CT toraksa jedanput na godinu do pet godina ako je nalaz RDG pluća patološki ili ako je bila učinjena resekcija pluća;
5. CT mozga ako postoje simptomi SŽS-a, ako je bilo provedeno liječenje metastaza mozga – jedanput na godinu do pet godina, nakon toga individualni pristup.

### Praćenje kasnih nuspojava nakon kemoterapije i radioterapije<sup>1</sup>

Iako nema jasnih uputa koliko često, preporučuje se tijekom praćenja obratiti pozornost na pojavu kasne toksičnosti kemoterapije, kao što su nefrotoksičnost, ototoksičnost, neurotoksičnost, plućna toksičnost, hipertenzija, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija, hipogonadizam/neploidnost, leukemije i sekundarni tumori.

Preporučuje se poticanje bolesnika na redovite kontrole, zdravu prehranu i tjelovježbu.

Bolesnici se obično prate deset godina, ali se mogu pratiti i dulje ovisno o stadiju bolesti i karakteristikama bolesnika.

#### LITERATURA

1. *Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur.* Testicular cancer. European Association of Urology; 2016.
2. *Oldenburg J, Fossa SD, Nuvor J i sur.* Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi125–32.
3. *Registar za rak.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 37, Zagreb, 2014.
4. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Testicular cancer. Version 1.2016.
5. *Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T, SWENOTECA.* Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors – a review and the SWENOTECA experience. *Andrology* 2015;3(1):102–10.
6. *Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL i sur.* Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33(1):51–7.
7. *Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS i sur.* Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3817–23.

### Popis sijela tumora za koja su priređene preporuke HDIO-a

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

#### DODATAK 1

##### – Popis koordinatora tematskih područja

Rak bubrega – dr. Milena Gnjiđić, KBC Zagreb

Rak dojke – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak gušterače – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, KBC Zagreb

Rak jajnika – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak jednjaka – prim. dr. sc. Darko Županc, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak kolona – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore

Melanom – prim. Davorin Herceg, KBC Zagreb

Rak mokraćnog mjehura – dr. Milena Gnjiđić, KBC Zagreb

NET/NEC – prof. dr. sc. Damir Vrbanec, KBC Zagreb

Planocelularni karcinom glave i vrata – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak pluća – prof. dr. sc. Branka Čučević, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

Rak prostate – dr. Milena Gnjiđić, KBC Zagreb

Rak rektuma – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Sarkomi – prim. Davorin Herceg, KBC Zagreb

Zloćudni tumori središnjega živčanog sustava – prim. Davorin Herceg, KBC Zagreb

Rak tijela i vrata maternice – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak žučnih vodova – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, KBC Zagreb

Rak želuca – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka

Rak jetre – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka

Rak testisa – dr. Milena Gnjiđić, KBC Zagreb

#### DODATAK 2

##### – Razine dokaza

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

