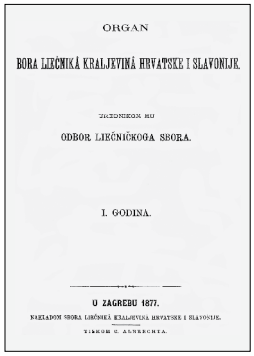
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Lektor za hrvatski jezik
Branko Erdeljac

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Naslovnica
KONTRAST

Tehnički urednik
Josip Vlahović

Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak
PRINTERA grupa – ulica Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska

Web stranica
Alen Babacanli

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedvig Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich) – **Ljiljana Zergollern-Čupak** (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

Naklada
7850 primjeraka

Zagreb 2019.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U Liječničkom vjesniku objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

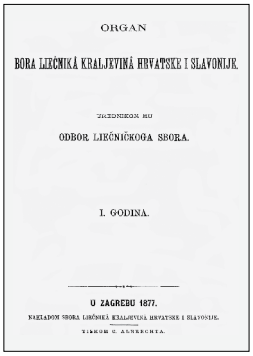
Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN
BORA LIJEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
TIZEDNIKON RU
ODBOR LIJEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.
NAKLADOM SBORA LIJEČNÍKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
TISKOM U. ASSENCHA.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Croatian Language Revision
Branko Erdeljac
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Josip Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia
Web page
Alen Babacanli

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

Edition
7850 copies

Zagreb 2019

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal Liječnički Vjesnik in 1877. Liječnički Vjesnik is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal Liječnički Vjesnik. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, Liječnički Vjesnik has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for Liječnički vjesnik is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal Liječnički vjesnik for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE / *GUIDELINES*

Mladen Solarić, Ana Fröbe, Dražen Huić, Dag Zahirović, Željko Kaštelan, Stela Bulimbašić, Igor Tomašković, Tomislav Kuliš, Marija Gamulin, Blanka Jakšić, Vesna Bišof, Ante Punda, Tomislav Omrčen, Tihana Boraska Jelavić, Katarina Vilović, Ana Marija Alduk, Kristijan Krpina, Tomislav Sorić, Zvonimir Curić, Borislav Belev

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate
Clinical Recommendation for Diagnostics, Treatment and Monitoring of Patients with Prostate Cancer . 313

Marijana Jazvić, Boris Ružić, Božo Krušlin, Marijan Šitum, Valdi Pešutić Pisac, Tomislav Omrčen, Tihana Boraska Jelavić, Željko Kaštelan, Marija Gamulin, Ana Marija Alduk, Marijana Čorić, Jure Murgić, Berislav Mažuran, Kristina Šitum, Maja Drežnjak Madunić, Damir Miletić, Željko Vojnović

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom mokraćnog mjehura
Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with bladder cancer . . . 326

Tomislav Omrčen, Tihana Boraska Jelavić, Marijan Šitum, Katarina Vilović, Krešimir Dolić, Dag Zahirović, Ira Pavlović Ružić, Kristian Krpina, Marijana Jazvić, Boris Ružić, Monika Ulamec, Marija Gamulin, Milena Gnjidić, Željko Kaštelan, Marijana Ćorić, Ana Marija Alduk, Maja Drežnjak Madunić, Josipa Jović Zlatović, Zvonimir Curić, Eduard Vrdoljak

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom bubrega
Clinical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of patients with kidney cancer 336

Marija Gamulin, Stela Bulimbašić, Marijana Jazvić, Nikola Knežević, Milena Gnjidić, Tihana Boraska Jelavić, Tomislav Omrčen, Valdi Pešutić Pisac, Marijan Šitum, Ana Marija Alduk, Maja Drežnjak Madunić, Damir Miletić, Mislav Čonkaš, Tomislav Sorić

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom testisa
Clinical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of patients with testicular cancer 343

IZVORNI RAD / *ORIGINAL ARTICLE*

Kristina Samaržija, Ines Kolar, Zoran Jurjević

Biopsija dojke širokom iglom vođena tomosintezom – prikaz metode i vlastitih rezultata
Tomosynthesis guided core biopsy of breast lesions – method review and our results 352

Marija Ivić, Božo Radić, Rajko Kušec, Vlatko Pejša, Ivica Grgurević, Zdravko Mitrović

Hereditarna hemoragijska teleangiektazija – pregled literature i prikaz vlastitih iskustava
Hereditary haemorrhagic telangiectasia – systematic review and single center experience 361

KLINIČKA ZAPAŽANJA / *CLINICAL OBSERVATIONS*

Goran Augustin, Sara Haberle, Željko Jelinčić

Ne-Hodgkinov limfom otkriven retiniranom endokapsulom u stenoziranome tankom crijevu – prikaz bolesnice
Non-Hodgkin's lymphoma discovered by impacted endocapsule in a stenotic small intestine – a case report 366

PISMO UREDNIKU / *LETTER TO THE EDITOR*

Dražen Pulanić

Novi antikoagulantni lijekovi u adipoznih bolesnika
Novel anticoagulant drugs in obese patients 370

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*

Dr. Mirjana Križanić-Jurišić 373

VIJESTI / *NEWS* 342, 372

A&B

www.aandb.hr

Vaš partner u citologiji i patologiji





Agilent
Dako

SAKURA

Ekskluzivni zastupnik za hrvatsko tržište

Poštovane članice i članovi Hrvatskoga liječničkog zbora,
drage kolegice i kolege!

Bliži se kraj još jedne uspješne godine i ulazimo u vrijeme radosti i mira. Naši izazovi iz godine su u godinu sve brojniji. Naš je poziv osjetljiv, prožet brojnim zadaćama koje nerijetko pobuđuju veliku pozornost šire javnosti. Bez obzira na sve, Hrvatski liječnički zbor, iako vremešan, još je izrazito aktivan: usavršavamo se u stručnim i znanstvenim poljima, štitimo svoje interese i nastojimo ne zaboraviti cilj svojega liječničkog poslanja – zaštitu zdravlja naroda.

Ulazimo u najljepše razdoblje u godini. Adventsko razdoblje uvijek je prožeto osjećajima topline, iščekivanja, nježnosti i veselja. Uza sve emocije koje nas prožimaju, nastojmo mladim naraštajima, drage kolegice i kolege, prenijeti i prave vrijednosti te nova iskustva u duhu tradicije koju trebamo uvijek njegovati.

Hrvatski liječnički zbor kao strukovna krovna udruga doktora medicine i doktora dentalne medicine osnovan je daleke 1874. godine i postoji već 145 godina neprekidno štiteći interese svojih članova i zalažući se za njihov boljitak u hrvatskom društvu. Napominjem da je biti članom Hrvatskoga liječničkog zbora za svakog liječnika čast s obzirom na njegovu iznimno dugu tradiciju i prestižnu reputaciju. Osim toga, Hrvatski liječnički zbor svakodnevno se brine o unaprjeđenju društvenog i ekonomskog položaja liječnika, kao i o unaprjeđenju zdravstvenog stanja stanovništva i zaštite čovjekova okoliša. Zdravstvena kultura stanovništva potiče se organiziranjem predavanja, tribina, tiskanjem popularnih publikacija te drugim oblicima i sredstvima javnog informiranja u svim medijima. Upravo je to jedna od vodilja postojanja i uloge Hrvatskoga liječničkog zbora od njegova osnutka. Članovi Hrvatskoga liječničkog zbora iz dana u dan sve su aktivniji i brojniji. Brojne stručno-znanstvene kongrese, simpozije, tečajeve i razne edukacije organizirate baš vi, naše vrijedne podružnice, stručna društva i sekcije. Na tome smo neizmjerno zahvalni, jer upravo vi ste Hrvatski liječnički zbor. Učlanjenjem u Hrvatski liječnički zbor svaki liječnik ima priliku biti član i stručnog društva sa svojega područja zanimanja. Također, budućim liječnicima koji aktivno surađuju s medicinskim fakultetima u Hrvatskoj i Stomatološkim fakultetom Sveučilišta u Zagrebu omogućava se kvalitetnija izvedba nastave pri čemu se članovi sami usavršavaju i napreduju, ali potiču to i u studenata s kojima rade.

Hrvatski liječnički zbor zalaže se za unaprjeđenje znanstvenoistraživačkog rada i aktivno u tome sudjeluje u suradnji s brojnim znanstvenim institucijama i društvima. Članovi stručnih društava HLZ-a mogu predlagati smjernice za dijagnostiku i liječenje pojedinih bolesti iz svojega djelokruga. Da je rad članova Hrvatskoga liječničkog zbora stvaran, dokazuje i činjenica da smo od 2004. godine do danas izradili više od stotinu dijagnostičko-terapijskih smjernica. U aktivnom istraživanju i radu sudjeluje većina stručnih društava HLZ-a. Sve su smjernice visokostručne i kvalitetne, a Hrvatski liječnički zbor pokazao je da može ponuditi kvalitetne dijagnostičko-terapijske smjernice temeljene na relevantnim znanstvenim dokazima. Upravo je časopis Liječnički vjesnik simbol rada marljivih kolega. Vrijedni prilozi te nacionalni postupnici za dijagnostiku i liječenje brojnih bolesti objavljeni su prvi put upravo ovdje, u stručno-znanstvenom časopisu Hrvatskoga liječničkog zbora.

Proteklih godina pokušali smo, a unatoč brojnim izazovima pokušavamo i dalje, naći rješenja za kreiranje kratkih, jednoznačnih, u praksi primjenjivih smjernica i algoritama za dijagnostiku i liječenje najčešćih bolesti u Republici Hrvatskoj, i to po uzoru na smjernice NICE-a (engl. National Institute for Health and Care Excellence*). Naglašavam da naša ideja nije preslikavanje smjernica NICE-a, već da primjenom metodologija i dugogodišnjeg iskustva zajedničkim snagama članova HLZ-a dođemo do rješenja koja će biti korisna zdravstvenom sustavu RH. U dogovoru s Ministarstvom zdravstva Hrvatski liječnički zbor već neko vrijeme radi na formiranju timova koji će na temelju naputaka NICE-a kreirati kratke, jasne i sažete smjernice specifične za zdravstveni sustav RH, što ćemo, vjerujem, zajedničkim snagama u sljedećem razdoblju i ostvariti.*

Aktivnim zalaganjem i trudom svaki liječnik može uz potporu Hrvatskoga liječničkog zbora ostvariti ciljeve koji su iznimno važni za liječnike, bolesnike, ali i za zajednicu u cjelini. Sve navedeno radimo u skladu s medicinskom etikom, pridržavamo se etičkog kodeksa i medicinske deontologije te ujedno razrađujemo nova etička načela poštujući pritom opće moralne i humane principe.

Kao aktivnim članovima Hrvatskoga liječničkog zbora na vaše adrese stiže časopis Liječnički vjesnik. Upravo u službenom glasilu Hrvatskoga liječničkog zbora objavljeni su brojni stručni i znanstveni radovi, edukativne i popularne publikacije. Liječnički vjesnik objavljuje u duhu tradicije, ali i nacionalne samosvijesti tekstove na hrvatskom jeziku i tako kontinuirano educira članstvo o najnovijim spoznajama iz svih medicinskih grana. Preko navedenoga glasila mladi kolege mogu vrlo jednostavno objaviti svoje prve radove. Ovim putem pozivam ih da nam se pridruže u tome i daju svoj doprinos kvaliteti. Liječnički vjesnik dio je bazâ Medline, Scopus *i* Index Medicus*. Osim za pisanje znanstvenih i stručnih radova za časopis Liječnički vjesnik, mladi su kolege dobrodošli pri angažiranju u uredničkom odboru časopisa te tako mogu izravno sudjelovati u njegovu publiciranju.*

Uz aktivan rad i zalaganje, svojim članstvom u okviru stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora s vremenom mogu postati dijelom upravnih struktura i biti izravno odgovorni za unaprjeđenje struke u svojem području. Također, kao predstavnici Hrvatskoga liječničkog zbora poštovane kolegice i kolege sudjeluju u tijelima zdravstvene uprave i izvršne vlasti. Brojni naši članovi, cijenjene kolegice i kolege, aktivni su i u političkom životu Domovine bez obzira na različite stranačke i svjetonazorske

pristupe. Sve to obogaćuje i jača Hrvatski liječnički zbor. Vaša mišljenja, drage kolegice i kolege, članovi Hrvatskoga liječničkog zbora, izrazito su cijenjena pri donošenju zakona i odluka o organizaciji zdravstvene zaštite i zdravstvene službe te ostalim javnozdravstvenim problemima. Valja istaknuti da naš rad poštuju i vrhovne institucije u Republici Hrvatskoj. Zbor je prepoznat kao mjerodavan partner Ministarstva zdravstva pri ocjenjivanju specijalističkog statusa liječnika na osnovi Pravilnika o stjecanju statusa specijalista iz uže specijalizacije te se, prema člancima 8., 22., 23. i 143. Zakona o zdravstvenoj zaštiti, prvi put od stjecanja nezavisnosti Republike Hrvatske formalno nalazi među relevantnim čimbenicima zdravstvenog sustava.

Dana 23. veljače 2019. godine održali smo i tradicionalni, humanitarni Liječnički bal Hrvatskoga liječničkog zbora. Svečanost je to koja iz godine u godinu okuplja liječnike te ima i humanitarni karakter. Tom se prigodom svake godine prikuplja novac za pomoć potrebitima, a ove godine uručen je kao donacija Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi – Gornja Bistra.

Kako bismo u budućnosti bili još brojniji i snažniji, važno je istaknuti novim kolegama da je Hrvatski liječnički zbor član World Medical Association *i* European Medical Association *i kao takav aktivno surađuje i s drugim inozemnim srodnim institucijama pa je članska iskaznica Hrvatskoga liječničkog zbora međunarodno priznata. Putem* World Medical Association *svaki mladi liječnik može biti ujedno i član JDN-a (engl.* Junior Doctors Network*) koji se brine o mnogim pitanjima važnima za dobrobit liječnika kao što su, primjerice, radni uvjeti liječnika, dodatna usavršavanja i specijalizacije liječnika i sl. Također,* World Medical Association *brine o pitanjima diskriminacije liječnika, ali i pacijenata. Osim toga, Hrvatski liječnički zbor član je* European Union of Medical Specialists *(UEMS), nevladine organizacije koja okuplja brojne liječničke udruge zemalja članica Europske unije. Edukacija doktora medicine, posebice specijalista, najveća je UEMS-ova briga. UEMS organizira brojne edukacije i seminare vezane za područja koja su veoma važna za medicinu. Hrvatski liječnički zbor član je* European Union of Medical Specialists *(UEMS) više od 20 godina. Kao nacionalno reprezentativno tijelo HLZ se UEMS-u pridružio na plenarnoj skupštini održanoj 25. listopada 1996., a punopravan član postao je 1. srpnja 2013. Član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pristup međunarodnim medicinskim udrugama te može sudjelovati i na njihovim predavanjima i seminarima vezanima za osobno područje interesa, a također se uz njegovu potporu može kandidirati i za međunarodne funkcije. Da je tomu doista tako, potvrđuje i činjenica koju Hrvatski liječnički zbor s ponosom objavljuje svojemu članstvu: naša ugledna članica, prof. dr. sc. Nada Čikeš, dr. med., izabrana je ove godine za dopredsjednicu UEMS-a (fr.* Union Européenne des Médecins Spécialistes*) uz pisanu potporu Hrvatskoga liječničkog zbora.*

Hrvatski liječnički zbor svake godine dodjeljuje i određen broj priznanja i odličja vrijednim i zaslužnim članovima. Nastojimo vam tako iskazati zahvalnost za ustrajan i marljiv rad na razvoju medicinske znanosti i svoje struke. Dugogodišnji članovi HLZ-a mogu za svoj rad biti odlikovani nagradama Hrvatskoga liječničkog zbora – Zahvalnicom, Diplomom, odličjem „Ladislav Rakovac", odličjem Začasni član, Posebnom zahvalnicom i/ili Spomen-zahvalnicom sukladno Pravilniku o dodjeli odličja HLZ-a, a predložiti ih mogu upravo podružnice, stručna društva i druge strukture HLZ-a.

Ove smo godine iznimno ponosni na odličje koje smo dobili kao institucija: Hrvatski liječnički zbor dobitnik je najvišega državnog odličja – ***Hrvatske državne nagrade****. Tu je nagradu za iznimne zasluge i postignuća u promicanju znanstvenog i stručnog rada, medicinske etike te općih moralnih i humanih načela Hrvatskomu liječničkom zboru dodijelila predsjednica Republike Hrvatske Kolinda Grabar Kitarović 27. lipnja 2019. Hrvatska državna nagrada dodijeljena je prigodom 145. obljetnice osnivanja, a uime Zbora i svih nas primio sam ju osobno kao predsjednik naše najstarije hrvatske udruge. Ponosan sam, a vjerujem i svi vi, jer od 2002. godine i ustanovljavanja Hrvatske državne nagrade Hrvatski je liječnički zbor tek deveti koji je tu visoku nagradu primio. Prije Zbora laureati su bili Matica Hrvatska, akademik Hrvoje Požar (posthumno), Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagrebačka filharmonija, Hrvatski crveni križ, maestro Milan Horvat (posthumno), Hrvatska vatrogasna zajednica i Medicinski fakultet u Zagrebu. Hrvatska državna nagrada dodjeljuje se jedanput na godinu, za Dan državnosti, hrvatskim državljanima i pravnim osobama za njihove zasluge i postignuća u promicanju znanosti, gospodarstva, kulture, umjetnosti, športa i drugih područja društvenog života u Republici Hrvatskoj. Dodjeljuje ju Predsjednica, odnosno Predsjednik Republike Hrvatske na vlastiti poticaj ili na prijedlog Državnog povjereništva za odlikovanja i priznanja Republike Hrvatske.*

Hrvatski liječnički zbor njeguje društveni, kulturni, glazbeni i športski život članova organizirajući brojna međusobna druženja. Osim stručnih društava sukladno specijalizacijama i užim specijalizacijama, Hrvatski liječnički zbor pod svojim okriljem ima Hrvatsko likovno društvo, Hrvatsko glazbeno društvo i Hrvatsko liječničko športsko društvo.

Ove smo godine udružili snage i s drugim važnim dionicima zdravstvenog sustava Republike Hrvatske. Zajedno s predsjednicima Hrvatske liječničke komore i Hrvatskoga liječničkog sindikata 10. rujna 2019. prihvatili smo i potpisali dokument Rujanska izjava o hrvatskom liječništvu i sustavu zdravstva*, kojim nastojimo upozoriti na neodrživost sadašnjeg stanja hrvatskog liječništva i sustava zdravstva te smo ponudili rješenja.*

Puno smo toga napravili i pokušali napraviti ove godine. Nastavit ćemo i u sljedećem razdoblju predanim radom i zalaganjem usmjeravati aktivnosti Hrvatskoga liječničkog zbora, gorljivo raspravljati i boriti se za napredak i boljitak te s ponosom slaviti važne obljetnice i događaje.

Zato, drage kolegice i kolege, potaknite mlade naraštaje, sadašnje i buduće liječnike, da budu dio našeg tima te svojom aktivnošću i zalaganjem pomognu štititi interese hrvatskih liječnika i pacijenata.

Rijetko kad čovjek osjeti ljubav, sreću, toplinu i potrebu za bližnjima kao u vrijeme blagdana. Neka taj osjećaj prati i vas tijekom cijele godine! Drage kolegice i kolege, prijatelji i suradnici, iskoristit ću ovu priliku i poželjeti vam obilje zdravlja, ljubavi i radosti, blagosti i mira, sreće i blagostanja, osmijeha i topline u godini koja slijedi, ali i u sljedećim godinama koje nas očekuju.

Sretan vam Božić i uspješna nova 2020. godina!

Vaš predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora
prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.

Liječ Vjesn 2019;141:313–325
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-41

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate

Clinical Recommendation for Diagnostics, Treatment and Monitoring of Patients with Prostate Cancer

Mladen Solarić[1]✉, Ana Fröbe[2,3], Dražen Huić[4], Dag Zahirović[5], Željko Kaštelan[6], Stela Bulimbašić[7,8], Igor Tomašković[9,10], Tomislav Kuliš[6], Marija Gamulin[1], Blanka Jakšić[2], Vesna Bišof[1,10], Ante Punda[11], Tomislav Omrčen[12], Tihana Boraska Jelavić[12], Katarina Vilović[13], Ana Marija Alduk[14], Kristijan Krpina[15], Tomislav Sorić[16], Zvonimir Curić[17], Borislav Belev[1]

[1] Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice
[3] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[6] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[7] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[8] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[9] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice
[10] Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
[11] Klinički zavod za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[12] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[13] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[14] Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[15] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[16] Odjel za urologiju, Opća bolnica Zadar
[17] Odjel za onkologiju, Opća bolnica Dubrovnik

Deskriptori
TUMORI PROSTATE – dijagnoza, liječenje, patologija; ADENOKARCINOM – dijagnoza, liječenje, patologija; ANTIGEN SPECIFIČAN ZA PROSTATU – u krvi; TUMORSKI STADIJ; PROSTATEKTOMIJA – metode; RADIOTERAPIJA; HORMONSKI PROTUTUMORSKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; ANTIANDROGENI – terapijska uporaba; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba; MULTIMODALNO LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors
PROSTATIC NEOPLASMS – diagnosis, pathology, thetapy; ADENOCARCINOMA – diagnosis, pathology, thetapy; PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN – blood; NEOPLASM STAGING; PROSTATECTOMY – methods; RADIOTHERAPY; ANTINEOPLASTIC AGENTS, HORMONAL – therapeutic use; ANDROGEN ANTAGONISTS – therapeutic use; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Adenokarcinom prostate najčešća je zloćudna neoplazma u muškaraca u Republici Hrvatskoj. Klinički je često asimptomatski, a najčešće se otkriva na osnovi povišenih vrijednosti PSA u serumu. Odluka o liječenju donosi se na temelju TNM-klasifikacije, gradusne skupine i vrijednosti PSA. Klinički lokalizirana bolest vrlo se uspješno liječi radikalnom prostatektomijom ili radikalnom radioterapijom s hormonskom terapijom ili bez nje. Klinički lokalno uznapredovala bolest najčešće se liječi združenom primjenom radikalne radioterapije i hormonske terapije. Metastatska bolest godinama se može kontrolirati androgenom deprivacijom, a nakon razvoja kastracijski rezistentne bolesti opravdani su kemoterapija ili dodatni oblici hormonske terapije. U radu su prikazane kliničke upute radi ujednačenja postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja i praćenja bolesnika s rakom prostate u Republici Hrvatskoj.

SUMMARY. Prostate adenocarcinoma is the most common solid neoplasm in male population in Croatia. It is often asymptomatic. The finding of PSA rise is the most common reason for diagnostic workout. Treatment plan is based on TNM classification, grade group and PSA. Clinically localized disease is successfully treated by radical prostatectomy or radiotherapy with or without hormonal therapy. Locally advanced disease is treated with radiotherapy and hormonal therapy. Metastatic disease can be controlled for many years by androgen deprivation. For castration resistant metastatic disease appropriate treatment is chemotherapy or secondary hormonal therapy. The following paper presents the clinical guidelines to standardize procedures for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with prostate cancer in the Republic of Croatia.

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom prostate, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Mladen Solarić,
Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-mail: mladen.solaric@kbc-zagreb.hr

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom prostate treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa. Liječenje se može započeti bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Pojavnost i smrtnost

Godine 2015. incidencija raka prostate u Hrvatskoj iznosila je 49,8 na 100.000 muškaraca (standardna stopa), a zabilježen je ukupno 2141 novooboljeli. U ukupnoj populaciji novooboljelih muškaraca od zloćudnih tumora udio bolesnika s rakom prostate iznosio je 18%, jednako kao i oboljelih od raka traheje, bronha i pluća. Time je rak prostate, zajedno s rakom pluća, postao najčešći zloćudni tumor u muškaraca u Republici Hrvatskoj. Iste su godine od raka prostate umrla 824 bolesnika uz omjer smrtnosti i pojavnosti od 0,38. Prema učestalosti, rak prostate drugi je uzrok smrti među muškarcima sa zloćudnim tumorima.[1]

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti nakon transrektalne biopsije prostate s pomoću igle i vođene ultrazvukom ili nakon transuretralne resekcije prostate ili prostatektomije.

Probir

Provođenje probira u asimptomatskih muškaraca nije opravdano (IC).[2]

Radi ranog otkrivanja raka prostate individualno se može predložiti određivanje PSA muškarcima starijima od 50 godina i muškarcima s pozitivnom obiteljskom anamnezom starijima od 45 godina (IIIA). Učestalost ponovnog određivanja PSA određena je rizičnim čimbenicima, a razdoblje između pojedinih mjerenja može biti do 8 godina. Muškarci koji u dobi od 40 godina imaju vrijednost PSA višu od 1 ng/mL i/ili u dobi od 60 godina vrijednost PSA višu od 2 ng/mL imaju povišen rizik od metastaze i smrti od raka prostate. Vrijednost PSA treba određivati svake 2 godine (VB).[3] Određivanje PSA u asimptomatskih muškaraca s očekivanim trajanjem života kraćim od 15 godina nije opravdano (VA).[2,4]

Biopsija prostate

Primjenjuje se shematska transrektalna biopsija vođena transrektalnim ultrazvukom i uporabom biopsijske igle 18G uz uzimanje 10 – 12 uzoraka (IIIA). Prethodno su nužni periprostatički blok lokalnim anestetikom (IIA) i preventivna primjena kinolonskih antibiotika (IA).

Indikacije za biopsiju jesu sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda i povišene vrijednosti PSA. Povišene vrijednosti PSA u jednom navratu ne nalažu trenutačnu biopsiju. Vrijednost PSA valja ponovo odrediti u nekoliko tjedana. Primjena antibiotske terapije prije ponovnog određivanja vrijednosti PSA nije opravdana ako ne postoji klinička slika cistitisa ili prostatitisa.

Kod asimptomatskih muškaraca i PSA u rasponu od 2 do 10 ng/mL ne postoji konsenzus o vrijednostima PSA iznad kojih je indicirana biopsija prostate. Gustoća PSA, omjer slobodnog i ukupnog PSA te razdoblje do udvostručenja njegove vrijednosti mogu pomoći pri odlučivanju o indiciranosti biopsije.[2]

Tablica 1. Gradusne skupine prema konsenzusnoj konferenciji Međunarodnog društva za urološku patologiju godine 2014. (ISUP 2014.)

Table 1. Grade groups according to the 2014 Consensus Conference of International Society of Urological Pathology (ISUP 2014)

	Gradusna skupina (ISUP 2014.) /*Grade Group (ISUP 2014)*
Gleasonov zbroj X /*Gleason score X*	Gradusna se skupina ne može odrediti /*Grade Group cannot be processed*
Gleasonov zbroj 2 – 6 /*Gleason score 2 - 6*	1
Gleasonov zbroj 7 (3 + 4) /*Gleason score 7 (3+4)*	2
Gleasonov zbroj 7 (4 + 3) /*Gleason score 7 (4+3)*	3
Gleasonov zbroj 8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3) /*Gleason score 8 (4+4, 3+5, 5+3)*	4
Gleasonov zbroj 9 – 10 /*Gleason score 9 – 10*	5

Ponovljena biopsija prostate

Ponovljena biopsija može biti shematska, združena shematska i ciljana te saturacijska (uzimanje više od 20 uzoraka). Indikacije za ponovljenu biopsiju prostate jesu: stalno povišen ili rastući PSA, sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda, nalaz atipične sitnoacinarne proliferacije (ASAP), intraepitelna neoplazija visokoga gradusa (HGPIN) u barem 3 uzorka, atipične žlijezde uz intraepitelnu neoplaziju (PIN), intraduktalni karcinom, pozitivan nalaz mpMR-a (multiparametrijska magnetska rezonancija). Preporučuje se provedba samo jedne ponovljene biopsije. Prije ponavljanja biopsije, preporučuje se snimiti mpMR prostate (IA). MpMR pokazuje dobru osjetljivost u otkrivanju i lokalizaciji raka prostate Gleasonova zbroja većeg od 7. Suspektan nalaz omogućuje istodobnu primjenu ciljane i shematske biopsije prostate (IIIA).[2]

Tablica 2. TNM-klasifikacija raka prostate (8. izdanje, 2017.)[5]
Table 2. TNM staging system for prostate cancer (8th ed., 2017)[5]

Primarni tumor/*Primary tumor*

Klinički (T)/Clinical (T)

Tx – primarni se tumor ne može otkriti/*Primary tumor cannot be assessed*
T0 – nema znakova primarnog tumora/*No evidence of primary tumor*
T1 – klinički neprimjetan tumor bilo palpacijom ili slikovnim dijagnostičkim pretragama /*Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging*
T1a – slučajan nalaz tumora u 5% reseciranog tkiva ili manje/*Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected*
T1b – slučajan nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva/*Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected*
T1c – tumor dijagnosticiran s pomoću biopsije iglom (zbog povišene vrijednosti PSA) /*Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)*
T2 – tumor je ograničen na prostatu*/*Tumor confined within prostate**
T2a – tumor obuhvaća polovicu jednog režnja ili manje/*Tumor involves one-half of one lobe or less*
T2b – tumor obuhvaća više od polovice jednog režnja, ali ne oba režnja /*Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes*
T2c –tumor obuhvaća oba režnja/*Tumor involves both lobes*
T3 – tumor proširen izvan kapsule prostate**/*Tumor extends through the prostate capsule***
T3a – izvankapsularna proširenost (jednostrana ili obostrana)/*Extracapsular extension (unilateral or bilateral)*
T3b – tumor proširen na sjemenske mjehuriće/*Tumor invades the seminal vesicle(s)*
T4 – tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture osim sjemenskih mjehurića: mokraćni mjehur, mišiće levatore i/ili zdjelične stijenke/ *Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.*

Patološki (pT)/*Pathologic (pT)**

pT2 – tumor je ograničen na prostatu/*Organ confined*
pT3 – izvanprostatičko širenje/*Extraprostatic extension*
T3a – izvanprostatičko širenje ili mikroskopska infiltracija vrata mjehura***** /*Extraprostatic extension or microscopic invasion of the bladder neck*****
T3b – infiltracija sjemenskih mjehurića/*Seminal vesicle invasion*
pT4 – infiltracija mjehura, rektuma/*Invasion of bladder rectum*

Regionalni limfni čvorovi/*Regional lymph nodes*

Klinički (N)/*Clinical (N)*

Nx – prisutnost rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se utvrditi/*Regional lymph nodes were not assessed*
N0 – nema rasadnica u regionalne limfne čvorove/*No regional lymph node metastasis*
N1 – rasadnice u regionalne limfne čvorove/*Metastases in regional lymph node(s)*

Patološki (pN)/*Pathologic (N)*

Nx – regionalni limfni čvorovi nisu pregledani/*Regional lymph nodes not sampled*
N0 – nema pozitivnih regionalnih čvorova/*No positive regional nodes*
N1 – rasadnice u regionalne limfne čvorove/*Metastases in regional node(s)*

Udaljene rasadnice (M)*/*Distant metastasis (M)****

M0 – nema udaljenih rasadnica/*No distant metastasis*
M1 – prisutne su udaljene rasadnice/*Distant metastasis*
M1a – u neregionalne limfne čvorove/*Non-regional lymph node(s)*
M1b – u kost(i)/*Bone(s)*
M1c – u ostala sijela s koštanim rasadnicama ili bez njih/*Other site(s) with or without bone disease*

* Tumor nađen biopsijom u jednom ili oba režnja, ali je nepalpabilan ili se ne može vizualizirati dijagnostičkim pretragama, klasificira se kao T1c. */Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.*
** Tumor koji invadira apeks prostate ili u prostatičku kapsulu (ali ne izvan nje) klasificira se kao T2, a ne T3. */Invasion into the prostate apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is not classified as T3, but as T2.*
*** Ne postoji patološka T1c-klasifikacija./*There is no pathologic T1 classification.*
**** Pozitivan kirurški rub treba biti obilježen oznakom R1 (ostatna mikroskopska bolest). */Positive surgical margin should be indicated by R1 descriptor (residual microscopic disease).*
***** Kad je prisutno više od jedne rasadnice, klasificiramo prema najraširenijoj. */When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used.*

Patologija

Patohistološki opis nakon transuretralne resekcije prostate treba sadržavati histološki tip tumora, primarni i sekundarni Gleasonov stupanj, Gleasonov zbroj, gradusnu skupinu (tablica 1.), postotak Gleasonova stupnja 4 u Gleasonovu zbroju 3 + 4 = 7, postotak zahvaćenosti tkiva prostate karcinomom te infiltraciju periprostatičkoga masnog tkiva i sjemenskih mjehurića, ako se vidi u uzorku (tablica 2.).

Patohistološki opis nakon biopsije prostate treba sadržavati histološki tip tumora, Gleasonov primarni i sekundarni stupanj (minimalni Gleasonov stupanj pri biopsiji može biti 3), Gleasonov zbroj, gradusnu skupinu, postotak Gleasonova stupnja 4 u Gleasonovu

Tablica 3. Rizične skupine za rak prostate[5]
Table 3. Recurrence risk for prostate cancer[5]

Rizična skupina/*Recurrence risk*	
Klinički lokalizirana bolest /*Clinically localized*	
Vrlo niski rizik/*Very low*	T1c i Gleasonov zbroj ≤ 6 (gradusna skupina 1) i PSA < 10 ng/mL i manje od 3 pozitivna cilindra i ≤ 50% raka u bilo kojem cilindru i gustoća PSA < 0,15 ng/mL/g/*T1c and Gleason score ≤6 (grade group 1) and PSA <10 ng/mL and fewer than 3 prostate cores positive and ≤50% care in any core and PSA „density" <0.15 ng/mL/g*
Niski rizik/*Low*	T1 – T2a i Gleasonov zbroj ≤ 6 (gradusna skupina 1) i PSA < 10 ng/mL /*T1-T2a and Gleason score ≤6 (grade group 1) and PSA <10 ng/mL*
Povoljna podskupina srednjeg rizika /*Favorable intermediate*	T2b – T2c ili Gleasonov zbroj 3 + 4 (gradusna skupina 2) ili PSA 10 – 20 ng/mL i udio tumorski zahvaćenih uzoraka < 50%/*T2b-T2c or Gleason score 3+4 (grade group 2) or PSA 10-20 ng/mLand percentage of positive biopsy cores <50%*
Nepovoljna podskupina srednjeg rizika /*Unfavorable intermediate*	T2b – T2c ili Gleasonov zbroj 4 + 3 (gradusna skupina 3) ili PSA 10 – 20 ng/mL /*T2b-T2c or Gleason score 4+3 (grade group 3) or PSA 10-20 ng/mL*
Visoki rizik/*High*	T3a ili Gleasonov zbroj 8 (gradusna skupina 4) ili PSA > 20 ng/mL /*T3a or Gleason score 8 (grade group 4) or PSA >20 ng/mL*
Vrlo visoki rizik/*Very high*	T3b – T4 ili Gleasonov zbroj 9 – 10 (gradusna skupina 5) ili > 4 uzorka s gradusnom skupinom 4 ili 5 /*T3b-T4 or Gleason score 9-10 (grade group 5) or >4 cores with grade group 4 or 5*
Regionalna bolest/*Regional*	bilo koji T i N1M0/*any T and N1M0*
Metastatska bolest/*Metastatic*	bilo koji T ili bilo koji N i M1/*any T or any M and M1*

zbroju 7 (tablica 1.), prisutnost intraduktalnog karcinoma, broj pregledanih cilindara s precizno navedenim položajem u prostati, broj zahvaćenih cilindara, duljinu pojedinih cilindara i postotak zahvaćenosti pojedinih cilindara karcinomom te infiltraciju periprostatičkoga masnog tkiva i sjemenskih mjehurića, ako se vidi u uzorku.

Patohistološki opis nakon prostatektomije sa zdjeličnom limfadenektomijom ili bez nje treba sadržavati histološki tip tumora, Gleasonov primarni, sekundarni i tercijarni stupanj, Gleasonov zbroj, gradusnu skupinu (tablica 1.), postojanje limfovaskularne invazije i perineuralne invazije, zonski smještaj tumora u prostati s postotnim udjelom njezine zauzetosti, širenje izvan prostate, invaziju vrata mokraćnog mjehura, invaziju sjemenskih mjehurića, nalaz resekcijskog ruba, smještaj eventualno tumorski pozitivnoga resekcijskog ruba, broj i smještaj pregledanih limfnih čvorova, broj i smještaj zahvaćenih limfnih čvorova, dodatne patološke nalaze kao što je HGPIN, patološku T-kategoriju i N-kategoriju (pTpN) (tablica 2.).

Dijagnostička obrada

Početna dijagnostička obrada uključuje anamnezu, klinički pregled uz obvezatno određivanje lokalnog stadija bolesti na osnovi digitorektalnog pregleda (DRP), određivanje vrijednosti PSA u serumu, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi. Temeljem nalaza početne dijagnostičke obrade bolesnika treba razvrstati u jednu od rizičnih skupina uporabom kliničkog T-stadija, Gleasonova zbroja, udjela tumorski zahvaćenih biopsijskih uzoraka i vrijednosti PSA (tablica 3.). Daljnja dijagnostička obrada određena je pripadnošću rizičnoj skupini i nomogramima (http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools): kod bolesnika vrlo niskog i niskog rizika dodatna obrada nije potrebna, kod bolesnika povoljne podskupine srednjeg rizika i s vjerojatnosti zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova > 10% valja snimiti CT/MR zdjelice i trbuha, kod bolesnika nepovoljne podskupine srednjeg rizika, uz vjerojatnost zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova > 10% treba snimiti CT/MR zdjelice i trbuha, u stadiju T2 i PSA > 10 ng/mL valja učiniti scintigrafiju kostiju, kod bolesnika u skupini visokog rizika učiniti scintigrafiju kostiju, a uz vjerojatnost zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova > 10% snimiti CT/MR zdjelice i trbuha.[5] Rendgenogram srca i pluća treba snimiti kod simptomatskih bolesnika. Bolesnicima sa PSA > 40 ng/mL u kojih ostala obrada nije pokazala diseminaciju bolesti valja snimiti FCH (kolin)-PET/CT.[6] Završetkom obrade omogućeno je konačno razvrstavanje bolesnika u rizičnu skupinu temeljem kojeg se donosi terapijska odluka (tablica 3.).

Odluka o opravdanosti pažljivog čekanja (engl. *watchful waiting, observation*), aktivnog nadzora (engl. *active surveillance*) i liječenja

Aktivan nadzor terapijska je opcija u bolesnika s vrlo niskim i niskim rizikom koja je jednako vrijedna kao aktivno liječenje (IIA).[2,5]

Aktivan nadzor opravdan je kod bolesnika s očekivanim trajanjem života duljim od 10 godina u skupini vrlo niskog ili niskog rizika:

- T1 ili T2a i
- nalaz tumora u jednom ili dva cilindra i
- zahvaćenost do 50% volumena cilindra i
- PSA < 10 ng/mL i
- Gleasonov zbroj 6 ili manje i
- odsutnost limfovaskularne invazije, sarkomatoidnog karcionoma, sitnostaničnog karcinoma, intraduktalnog karcinoma.[2,5]

Aktivan nadzor uključuje:

- ponavljanje PSA u serumu svakih 6 mjeseci,
- ponavljanje DRP-a prostate svakih 12 mjeseci,
- ponavljanje biopsije prostate svake 1 – 2 godine,
- razmatranje mpMR-a prostate ako je uz rast vrijednosti PSA shematska biopsija bila negativna na tumor.[2,5]

Kod aktivno nadziranih bolesnika aktivnom se liječenju pristupa kada je pri ponovljenoj biopsiji nastupila promjena Gleasonova zbroja, većeg broja tumorski zahvaćenih cilindara ili većeg volumena tumorske zahvaćenosti u pojedinim cilindrima, pri lokalnoj kliničkoj progresiji te kod bolesnika koji žele početak aktivnog liječenja. Promjena vrijednosti PSA nije dostatna za početak aktivnog liječenja.[2]

Pažljivo čekanje može se primijeniti u svih bolesnika s kratkim očekivanim trajanjem života. Preporučuje se kod bolesnika s očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina u skupini vrlo niskog ili niskog rizika, a jedna je od terapijskih opcija kod bolesnika s očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina u skupini srednjeg rizika.[5]

Pažljivo čekanje podrazumijeva praćenje tijeka bolesti do pojave simptoma ili znakova koji upućuju na skoru pojavu simptoma.[5] Pri pažljivu čekanju liječenju se pristupa nakon pojave simptoma.

Kod asimptomatskih bolesnika s lokoregionalnom bolesti, s vremenom udvostručenja vrijednosti PSA > 12 mjeseci, PSA < 50 ng/mL i gradusne skupine 1 – 3, a koji ne žele ili nisu primjereni za lokalno liječenje, početak sustavnog liječenja može se odgoditi.[2]

Liječenje klinički lokaliziranog raka prostate (T1 – T3aN0M0)

Primarna radioterapija i radikalna prostatektomija ravnopravni su postupci u radikalnom liječenju bolesnika (IIB). Odabir liječenja valja temeljiti na komorbiditetima te bolesnika upoznati s prednostima i nedostatcima terapijskih postupaka s obzirom na njihovo trajanje, mogućnost provedbe i očekivane komplikacije.[6,7]

Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija indicirana je u bolesnika s lokaliziranim rakom prostate kod kojih se prostata može ukloniti u cijelosti, koji imaju očekivano trajanje života 10 godina ili dulje te kod kojih ne postoje kontraindikacije za elektivni zahvat (IA).[5]

Radikalna prostatektomija uključuje uklanjanje cijele prostate između uretre i mokraćnog mjehura te resekciju sjemenskih mjehurića zajedno s dostatnim okolnim tkivom kako bi se osigurao tumorski negativan resekcijski rub. Cilj radikalne prostatektomije jest potpuna lokalna eradikacija bolesti uz očuvanje kontrole mokrenja i erektilne funkcije ako je to moguće.[8]

Radikalna prostatektomija može biti otvorena, laparoskopska i potpomognuta robotom. Prednost su robotički potpomognute prostatektomije manje izražene perioperativne komplikacije i brži oporavak, no bez utjecaja je na kasne komplikacije i onkološku kontrolu (IIA).[9,10]

Pri provedbi prostatektomije prednost treba dati urolozima s velikim brojem zahvata zbog manje učestalosti tumorski pozitivnih resekcijskih rubova (IVB).[11]

Kod bolesnika s rizikom od zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova > 5% (http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools), uz prostatektomiju potrebno je učiniti proširenu zdjeličnu limfadenektomiju (IVB). Ona uključuje uklanjanje limfnih čvorova uz vanjsku ilijakalnu arteriju i venu, čvorova u opturatornoj jami kranijalno i kaudalno od opturatornog živca te čvorova medijalno i lateralno od unutarnje ilijakalne arterije.[2] Kod bolesnika s tumorima T1 – 2b, gradusne skupine 1 i s prethodno očuvanom erektilnom funkcijom valja razmotriti radikalnu prostatektomiju uz očuvanje živčanog spleta (VB). Ovakav je pristup opravdan kod bolesnika s niskim rizikom od izvanprostatičkog širenja bolesti temeljem nomograma.[12,13] Radi još pouzdanije procjene mogućnosti poštede živčanog spleta preporučuje se snimiti mpMR prostate. Vrijednost PSA određuje se 6 tjedana nakon radikalne prostatektomije te bi tada trebala biti nemjerljiva, odnosno niža od 0,2 ng/mL.[2]

Adjuvantna (dodatna) radioterapija indicirana je nakon radikalne prostatektomije kod bolesnika s nemjerljivim vrijednostima PSA i s tumorski pozitivnim resekcijskim rubom i/ili širenjem bolesti izvan prostate (pT3 – 4) (IA). Liječenje se provodi u 6 mjeseci od prostatektomije. Ciljni volumen uključuje ležište prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega uz primjenu doze od 64 do 66 Gy u 32 – 33 frakcije (IIB). Provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili tehnikom moduliranog intenziteta (IMRT).[2,14–17]

Adjuvantna (dodatna) radioterapija indicirana je nakon radikalne prostatektomije kod bolesnika s nemjerljivim vrijednostima PSA i tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima (pN1) (IVB). Liječenje se provodi u 6 mjeseci od prostatektomije. Ciljni volumen uključuje preostale zdjelične limfne čvorove uz

primjenu doze od 46 do 50 Gy te ležište prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega uz primjenu doze od 64 do 66 Gy u 32 – 33 frakcije (IIB). Provodi se 3D-CRT-om ili IMRT-om. U istoj skupini bolesnika indicirana je adjuvantna hormonska terapija agonistima LH-RH u trajanju od 24 do 36 mjeseci (IIA).[2,14,18,19]

Radikalna radioterapija vanjskim snopovima

Radioterapiju je potrebno provoditi što je moguće konformalnijim tehnikama zračenja. Standard liječenja jesu IMRT ili volumetrijski modulirana lučna radioterapija (VMAT) uz svakodnevno slikovno navođenje (IGRT). IGRT se provodi primjenom konusnog CT-a, ultrazvuka ili praćenjem prethodno ugrađenih inertnih ili aktivnih radiofrekventnih fiducijalnih markera (VA).[2,5]

Povišenjem doze pri radikalnoj radioterapiji poboljšava se petogodišnja biokemijska kontrola bolesti (IA).[20] Optimalna doza na prostatu u rasponu je od 74 do 80 Gy u 3 – 40 frakcija (konvencionalna shema frakcioniranja). Jednako je učinkovito umjereno hipofrakcionirano zračenje (dnevna frakcija u rasponu od 2,5 do 4 Gy) primjenom doze od 70 Gy u 28 frakcija ili od 60 Gy u 20 frakcija na cijelu prostatu (IA).[2,21,22] Preduvjet umjereno hipofrakcioniranom zračenju jesu IGRT i IMRT ili VMAT, a nije prikladno za elektivnu radioterapiju zdjeličnih limfnih čvorova (B). Ekstremno hipofrakcionirano zračenje (35 – 36,25 Gy u 5 frakcija) alternativa je konvencionalnom hipofrakcioniranju kod bolesnika vrlo niskog, niskog i srednjeg rizika čiji je volumen prostate < 100 cm^3 (IIIB).[22] Preduvjet ekstremno hipofrakcioniranom zračenju jest stereotaksijska tehnika (SART ili SBRT).

Klinički ciljni volumeni (CTV) pri radikalnoj radioterapiji vanjskim snopovima određeni su TNM-stadijem, pripadnošću rizičnoj skupini i rizikom od supkliničke proširenosti bolesti temeljem nomograma (http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools):

- samo prostata kod bolesnika vrlo niske i niske rizične skupine;
- prostata sa zračenjem ili bez njega proksimalnih 2 cm sjemenskih mjehurića temeljem nomogramskog rizika od zahvaćenosti višeg od 15% (54 – 56 Gy na sjemenske mjehuriće);
- prostata, proksimalnih 2 cm sjemenskih mjehurića sa zračenjem ili bez njega zdjeličnih limfnih čvorova temeljem nomogramskog rizika od zahvaćenosti višeg od 15% (46 – 50 Gy na zdjelične limfne čvorove).[23]

Neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija sastoji se od primjene agonista LH-RH. Primjenom tog liječenja znatno se produljuje preživljenje bolesnika (IA).[24] Terapiju valja započeti barem 3 mjeseca prije početka zračenja. Barem tjedan dana prije prvog davanja agonista LH-RH treba uvesti terapiju antiandrogenom te ju nastaviti do kraja zračenja. Dodatna hormonska terapija indicirana je:

- kod radikalno zračenih bolesnika nepovoljne podskupine srednjeg rizika – primjena agonista LH-RH tijekom 6 mjeseci;
- kod radikalno zračenih bolesnika visokog rizika – primjena agonista LH-RH tijekom 24 – 36 mjeseca.[5]

Brahiterapija

Brahiterapija se pokazala jednako vrijednim postupkom radikalnog liječenja kao prostatektomija (IIIB).[25] Provodi se intraprostatičkom ugradnjom trajnih izvora (jod-125, paladij-103, cezij-131), zračenjem male brzine doze (LDR) ili uvođenjem privremenih izvora (iridij-192), zračenjem velike brzine doze (HDR).

Kao monoterapija brahiterapija je indicirana kod odabranih bolesnika vrlo niskog i niskog rizika ili povoljne podskupine srednjeg rizika.[5]

Kod ostalih bolesnika brahiterapija se primjenjuje za davanje dodatne doze zračenja (engl. *boost*) nakon što je aplicirano 45 – 50 Gy vanjskim snopovima (IIIA).[2,5]

Liječenje klinički lokalno uznapredovalog i/ili regionalno proširenog raka prostate (T3b – 4N0 – 1M0)

Temeljni oblik liječenja jest radioterapija (IA). Druga terapijska mogućnost u odabranih bolesnika jest radikalna prostatektomija s proširenom zdjeličnom limfadenektomijom (IVB).[2] Liječenje samo hormonskom terapijom bez lokalnog liječenja nije opravdano (IE).[2] Radioterapiju treba provoditi što je moguće konformalnijim tehnikama zračenja. Standard liječenja jesu IMRT ili VMAT uz svakodnevno slikovno navođenje (IGRT). IGRT se provodi primjenom konusnog CT-a, ultrazvuka ili praćenjem prethodno ugrađenih inertnih ili aktivnih radiofrekventnih fiducijalnih markera (VA).[2,5]

Povišenjem doze pri radikalnoj radioterapiji poboljšava se petogodišnja biokemijska kontrola bolesti.[20] Optimalna doza na prostatu barem je 76 Gy u 38 frakcija (konvencionalna shema frakcioniranja). Hipofrakcionirano zračenje zdjelice ne preporučuje se (IIB).

Klinički ciljni volumeni (CTV) pri radikalnoj radioterapiji vanjskim snopovima uključuju prostatu, sjemenske mjehuriće (54 – 56 Gy) i zdjelične limfne čvorove (45 – 50 Gy).[5,23] Potrebno je individualno razmotriti povišenje doze na tumorski zahvaćene limfne čvorove i sjemenske mjehuriće ne prelazeći dozna ograničenja okolnoga normalnog tkiva. Brahiterapija može biti uključena u liječenje za davanje dodatne (*boost*) doze zračenja nakon što je aplicirano 45 – 50 Gy vanjskim snopovima.[2,5]

Neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija indicirana je u svih bolesnika (IA).[2,5,24] Provodi se davanjem agonista LH-RH tijekom 24 – 36 mjeseci.[5] Terapiju valja započeti barem 3 mjeseca prije početka zračenja. Barem tjedan dana prije prvog davanja agonista LH-RH treba uvesti terapiju antiandrogenom te ju nastaviti do kraja zračenja.

Praćenje bolesnika nakon radikalnoga lokoregionalnog liječenja

Vrijednost PSA određuje se 6 tjedana nakon radikalne prostatektomije te tada treba biti nemjerljiva, odnosno niža od 0,2 ng/mL (IVA).[26] Više vrijednosti PSA upućuju na ostatnu bolest.

Nakon radioterapije bilježi se postupni pad PSA i do 3 godine. Nadir PSA niži od 0,5 ng/mL prognostički je povoljan (IVA).[27]

Praćenje bolesnika nakon radikalnoga lokoregionalnog liječenja uključuje:

- određivanje PSA u serumu i anamnezu vezanu za bolest svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina, a zatim jedanput na godinu;
- redovite digitorektalne preglede prostate / ležišta prostate kod svih bolesnika nakon radioterapije prostate te kod bolesnika s nepovoljnim patološkim osobinama (> pT3, pN1, Gleasonov zbroj > 7) nakon prostatektomije.[2]

Nije opravdano rutinsko provođenje funkcionalne i slikovne dijagnostičke obrade (scintigrafija kostiju, CT ili MR abdomena i zdjelice, RDG pluća, FCH-PET/CT). Pretrage valja provesti pri pojavi simptoma ili na osnovi biokemijskih i hematoloških nalaza.[2]

Nakon radioterapije biopsija prostate opravdana je ako se na temelju nalaza donosi terapijska odluka.[28]

Poslije kirurškog liječenja biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA na vrijednost višu od 0,2 ng/mL u dva navrata, a bez ostalih znakova bolesti.[26]

Nakon radikalne radioterapije biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA za više od 2 ng/mL u odnosu prema najnižoj zabilježenoj vrijednosti PSA (nadir PSA), a bez ostalih znakova bolesti.[29]

Liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti ili ostatne bolesti nakon prostatektomije

Odluka o liječenju donosi se nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti:

- temeljem niske osjetljivosti – kod bolesnika s vrijednostima PSA < 10 ng/mL ne preporučuju se slikovna obrada CT-om ni scintigrafija kostiju (VD);
- mpMR zdjelice treba razmotriti radi otkrivanja lokalnog povrata bolesti (VB);
- FCH-PET/CT indiciran je uz vrijednost PSA > 1 ng/mL (IIIA);
- Ga-PSMA-PET/CT nije opravdan uz vrijednost PSA < 0,2 ng/mL (VD).[2,14]

Kod bolesnika bez dokaza metastatske bolesti indicirana je spasonosna (engl. *salvage*) radioterapija vanjskim snopovima ležišta prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 66 do 70 Gy na makroskopski nevidljivu bolest (IVB) te od 70 do 74 Gy na makroskopski vidljivu bolest (VB). Zračenje se provodi 3D-CRT-om ili IMRT-om (IIIA).[2,5,14] Elektivno zračenje zdjeličnih limfnih čvorova valja razmotriti u bolesnika bez prethodne proširene zdjelične limfadenektomije, a kod kojih je postojao visok rizik (> 15%) zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova (IVC) (A). Najbolji učinak spasonosne (*salvage*) radioterapije bilježi se kod bolesnika s vrijednosti PSA < 0,5 ng/mL.[30]

Neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija indicirana je u bolesnika s vrijednostima PSA > 0,7 do 1 ng/mL, velikim Gleasonovim zbrojem i pozitivnim resekcijskim rubom (IA).[2,5,31] Provodi se davanjem agonista LH-RH tijekom 6 mjeseci ili primjenom bikalutamida 1 × 150 mg tijekom 2 godine.[32,33] Barem tjedan dana prije prvog davanja agonista LH-RH treba uvesti terapiju antiandrogenom te ju nastaviti do kraja zračenja. Kod bolesnika s bolesti pT2, razdobljem do relapsa duljim od 3 godine, razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA duljim od 12 mjeseci i Gleasonovim zbrojem ≤ 7 treba razmotriti aktivni nadzor i odgodu početka spasonosne radioterapije (IIIB).[2]

U bolesnika s dokazanom metastatskom bolesti valja primijeniti hormonsku terapiju metastatske bolesti.

Liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti nakon radioterapije

Odluka o liječenju donosi se nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti:

- temeljem niske osjetljivosti – kod bolesnika s vrijednostima PSA < 10 ng/mL ne preporučuju se slikovna obrada CT-om ni scintigrafija kostiju (VD);
- mpMR opravdan je ako se planira lokalno kurativno spasonosno liječenje; temeljem nalaza može se indicirati ciljana biopsija koja je opravdana u bolesnika kod kojih se planira lokalno kurativno spasonosno liječenje (VB);
- FCH-PET/CT indiciran je uz vrijednost PSA > 1 ng/mL (IIIA);
- Ga-PSMA-PET/CT nije opravdan uz vrijednost PSA < 0,2 ng/mL (VD).[2,5,14]

Spasonosna prostatektomija indicirana je kod bolesnika bez dokaza metastatske bolesti, bez znatnih komorbiditeta i s očekivanim trajanjem života od barem 10 godina, onih s lokalnim recidivom dokazanim biopsijom, Gleasonovim zbrojem ≤ 7 i PSA < 10 ng/mL (VC).[34] Spasonosna prostatektomija praćena je velikom učestalosti komplikacija te ju valja provoditi jedino u centrima s velikim iskustvom. Brahiradioterapiju, krioablaciju i primjenu ultrazvuka velikog intenziteta

(HIFU) treba smatrati eksperimentalnim alternativama spasonosnoj prostatektomiji (VD).[2]

Liječenje nije potrebno kod asimptomatskih bolesnika bez metastatske bolesti i s razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA duljim od 12 mjeseci ili Gleasonovim zbrojem > 7 (IIA).[2]

Kod ostalih bolesnika indicirana je intermitentna hormonska terapija agonistima LH-RH u kombinaciji s antiandrogenom tijekom 9 mjeseci, a koja se prekida pri padu PSA na vrijednost nižu od 0,5 ng/mL i uz odsutnost kliničke progresije. Terapija se ponovo uvodi nakon rasta PSA na više od 4 ng/mL (IA).[2,35]

Liječenje bolesnika s metastatskim, kastracijski osjetljivim („naivnim“) rakom prostate (M1)

Kastracijski „naivan“, metastatski rak prostate definiran je pojavom ili progresijom bolesti bez istodobne kastracijske terapije.[5] U kastracijski „naivnih“ bolesnika pojava udaljenih rasadnica može biti:

- primarna manifestacija bolesti;
- manifestacija povrata bolesti nakon prethodnoga lokalnog liječenja.

Osnovno liječenje metastatskog raka prostate kod kastracijski „naivnih“ bolesnika jest rana kontinuirana androgena deprivacija snižavanjem razine cirkulirajućeg testosterona (kastracija) (IA).[2,4] Odgođena kastracijska terapija može se razmotriti u dogovoru s asimptomatskim bolesnicima uz osiguran aktivni nadzor (VC).[2]

Kastracija može biti provedena primjenom agonista LH-RH, antagonista LH-RH i bilateralnom orhidektomijom. Nije pokazana znatna prednost nijednog oblika kastracije uz izuzetak prijeteće kompresije leđne moždine kada primjena agonista LH-RH nije optimalna.[2] Uz kastracijsko liječenje nužno je poticati bolesnike na redovitu tjelovježbu i propisati kontinuiranu terapiju vitaminom D radi očuvanja kvalitete života (IA).[4]

Agonisti LH-RH najšire su primjenjivani oblik kastracije. Uz terapiju agonistima LH-RH nužno je primjenjivati antiandrogene počevši od tjedan dana prije prve aplikacije agonista LH-RH tijekom ukupno barem 4 tjedna. Za vrijeme prve godine liječenja nužno je provjeravati razinu testosterona svaka 3 – 6 mjeseci. Razina testosterona treba biti ≤ 0,7 nmol/L. Ako se zabilježe vrijednosti testosterona > 0,7 nmol/L nužno je zamijeniti agonist LH-RH, uvesti antiandrogen ili bolesniku izvesti bilateralnu orhidektomiju.[2,36]

Potpuna androgena blokada istodobnim provođenjem kastracijskog liječenja i primjenom antiandrogena ima minimalan učinak na ukupno preživljenje te se ne smatra standardnim liječenjem (IC).[4,37]

U bolesnika s primarno metastatskim, kastracijski „naivnim” rakom prostate uz kastracijsku terapiju treba razmotriti dodatno liječenje:

- primjenu abirateron acetata (IA)[38,39] ili
- kod bolesnika s velikim volumenom bolesti (visceralne rasadnice i/ili ≥ 4 koštane rasadnice od kojih je barem jedna izvan kostiju zdjelice i kralježnice), ako su sposobni primiti kemoterapiju, indicirana je primjena 6 ciklusa docetaksela u dozi od 75 mg/m^2 (IA)[40,41] ili
- kod bolesnika s malim volumenom bolesti (< 4 rasadnice, bez visceralnih rasadnica i bez koštanih rasadnica izvan kostiju zdjelice i kralježnice) indicirana je radioterapija prostate primjenom TD-a od 55 Gy u 20 frakcija (IA).[42]

Oligometastatska bolest definira se postojanjem manje od 4 sekundarizma u limfnim čvorovima i kostima.[43] U bolesnika s oligometastatskim povratom mogu se razmotriti odgađanje androgene deprivacije ili kratkotrajna androgena deprivacija te stereotaksijska ablativna radioterapija (SART ili SBRT) pojedinih sekundarizama (IIC).[43,44]

Liječenje bolesnika s nemetastatskim, kastracijski rezistentnim rakom prostate (povrat bolesti, M0)

Kastracijski rezistentan rak prostate definiran je radiološkom progresijom bolesti (kod bolesnika s metastatskom bolešću) i/ili porastom PSA uz vrijednost testosterona < 1,7 nmol/L (kastracijska vrijednost). Porastom PSA smatraju se tri njegova uzastopna rasta barem u razmaku od po tjedan dana, uz rast u dva navrata za barem 50% iznad nadira te minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/mL.[2]

U bolesnika kod kojih se dijagnoza kastracijski rezistentnog raka prostate temelji na biokemijskoj progresiji nužno je učiniti scintigrafiju kostiju i snimiti CT trbuha i zdjelice.[45,46]

Nakon isključenja metastatske bolesti indicirani su nastavak kastracijskog liječenja i primjena:

- apalutamida kod bolesnika s razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA < 10 mjeseci (IB)[47] ili
- enzalutamida kod bolesnika s razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA < 10 mjeseci (IB)[48] ili
- sekundarne hormonske terapije (dodavanje antiandrogena, ukidanje antiandrogena, zamjena antiandrogena, estramustin fosfat, deksametazon) (VC) ili
- aktivnog nadzora, što uključuje određivanje vrijednosti PSA svaka 3 mjeseca, ponavljanje scintigrafije kostiju i CT-a trbuha i zdjelice nakon rasta vrijednosti PSA iznad 5 ng/mL te zatim pri svakom udvostručenju vrijednosti PSA.[5,46]

Liječenje bolesnika s metastatskim, kastracijski rezistentnim rakom prostate

Kastracijski rezistentan rak prostate definiran je radiološkom progresijom bolesti i/ili porastom PSA uz

Tablica 4. Funkcionalni status prema *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS)[50]
Table 4. Performance status according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)[50]

Funkcionalni status /*Performance status*	
0	Potpuno aktivan, sposoban obavljati bez ikakvih teškoća sve aktivnosti kojima se bavio i prije bolesti. /*Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.*
1	Ograničen u napornim fizičkim aktivnostima, ali sposoban nastaviti sjedeći posao kao što su lagani kućanski poslovi ili uredski posao. /*Restricted in physically strenuous activity but ambulatory an able to carry out work of a light sedentary nature, e. g., light house work, office work.*
2	Sposoban brinuti se za sebe, ali je nesposoban izvoditi bilo kakve radne aktivnosti; do 50% vremena koje provodi budan nije ograničen na krevet ili stolac. /*Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of walking hours.*
3	Ograničeno sposoban brinuti se za sebe; 50% ili više vremena koje provodi budan ograničen na krevet ili stolac. /*Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.*
4	Ne može se brinuti za sebe, potpuno ograničen na krevet ili stolac. /*Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.*
5	Mrtav/*Dead*

vrijednost testosterona < 1,7 nmol/L (kastracijska vrijednost). Porastom PSA smatraju se tri njegova uzastopna rasta barem u razmaku od po tjedan dana, uz rast u 2 navrata za barem 50% iznad nadira i minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/mL.[2]

U svih bolesnika s kastracijski rezistentnim rakom prostate nuždan je nastavak kastracijskog liječenja.[2,5]

Kod bolesnika s koštanim rasadnicama potrebno je primjenjivati zolendronat ili denosumab tijekom barem 2 godine (IB). Uz lijekove s učinkom na kosti valja propisati kontinuiranu primjenu vitamina D i pripravaka kalcija.[2,4,5]

Pri donošenju terapijskih odluka u obzir treba uzeti trajanje odgovora na kastracijsko liječenje, prijašnje liječenje docetakselom ili abirateron acetatom u kastracijski „naivnoj" fazi bolesti, funkcionalni status bolesnika (ECOG PS, tablica 4.), postojanje simptoma, postojanje visceralnih rasadnica, komorbiditete (IVB).

Agresivna varijanta metastatskog raka prostate definirana je neuroendokrinom histološkom slikom, postojanjem samo visceralnih rasadnica, brzom progresijom bolesti bez popratnog rasta vrijednosti PSA, niskim vrijednostima PSA u odnosu prema tumorskoj masi, postojanjem dominantno litičkih koštanih rasadnica, odgovorom na kastracijsku terapiju kraćim od 12 mjeseci te postojanjem velike tumorske mase. Pri odabiru liječenja prednost valja dati kemoterapiji koja uključuje taksane, cisplatinu i karboplatinu.[43]

Prva linija liječenja

Ako je bolesnik u kastracijski „naivnoj" fazi bolesti primao docetaksel, a napredovanje bolesti nastupilo je u 6 mjeseci od završetka liječenja, prva se linija liječenja izostavlja. Isto vrijedi i kod bolesnika u kojega je bolest napredovala uz terapiju abirateron acetatom za vrijeme kastracijski „naivne" faze bolesti.

Uz povoljan funkcionalni status (ECOG PS < 2) mogućnosti liječenja jesu:

- kod asimptomatskih ili minimalno simptomatskih bolesnika primijenite enzalutamid ili abirateron acetat do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)[50,51] ili
- kod asimptomatskih ili minimalno simptomatskih bolesnika kratkog trajanja odgovora na kastracijsko liječenje (< 12 mjeseci) razmotrite docetaksel u dozi od 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna uz prednizon do 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)[43,52]
- kod simptomatskih bolesnika primijenite docetaksel u dozi od 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna uz prednizon do 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)[52] ili
- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, koji nisu sposobni primiti kemoterapiju primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA).[53]

Uz nepovoljan funkcionalni status (ECOG PS ≥ 2) mogućnosti liječenja jesu:

- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA)[53];
- kod ostalih simptomatskih i asimptomatskih bolesnika primijenite sekundarne hormonske terapije (dodavanje antiandrogena, ukidanje antiandrogena, zamjena antiandrogena, deksametazon) (VC).

Druga linija liječenja

Druga linija liječenja određena je lijekovima koji su primijenjeni u prvoj liniji liječenja.

Nakon terapije docetakselom u prvoj liniji mogućnosti daljnjeg liječenja jesu:

- primijenite abirateron acetat ili enzalutamid do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)[54,55] ili
- kod bolesnika kratkog trajanja odgovora na kastracijsko liječenje (< 12 mjeseci) razmotrite kabazitaksel u dozi od 20 do 25 mg/m^2 uz prednizon svaka 3 tjedna do ukupno 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)[56,57] ili
- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, koji nisu sposobni primiti enzalutamid ili abirateron acetat primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA).[54,58]

Nakon terapije enzalutamidom ili abirateron acetatom u prvoj liniji mogućnosti daljnjeg liječenja jesu:

- docetaksel u dozi od 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna uz prednizon do 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (VA) ili
- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, koji nisu sposobni primiti kemoterapiju primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA).[53,58]

Ostale linije liječenja

Nastavak liječenja određen je lijekovima koji su primijenjeni u prvoj i drugoj liniji liječenja.

Liječenje je opravdano jedino u bolesnika s povoljnim funkcionalnim statusom (ECOG PS < 2) i na temelju rasprave multidisciplinarnog tima.

Primjena abirateron acetata i enzalutamida u slijedu nije opravdana (IIID).[43]

Ako prije nisu primijenjene, preostale terapijske mogućnosti jesu:

- enzalutamid ili abirateron acetat do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- kabazitaksel u dozi od 20 do 25 mg/m^2 uz prednizon svaka 3 tjedna do ukupno 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa ili
- docetaksel u dozi od 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna uz prednizon (engl. *rechallenge*) do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- mitoksantron + prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- karboplatina do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- sekundarna hormonska terapija (dodavanje antiandrogena, ukidanje antiandrogena, zamjena antiandrogena, estramustin fosfat, deksametazon) (VB).[5]

Palijativna radioterapija

Kod bolesnika s bolnim koštanim rasadnicama indicirana je jednokratna iradijacija dozom od 8 Gy. Produljene sheme palijativne radioterapije nemaju prednost u analgetskom učinku (IE).[59,60]

U bolesnika s moždanim rasadnicama indicirani su njihovo kirurško uklanjanje ili ablacija stereotaksijskom radioterapijom. Bolesnicima s velikim brojem rasadnica indicirano je zračenje cijelog mozga dozom od 20 Gy u 5 frakcija.[61]

Kod bolesnika s lokalno uznapredovalom simptomatskom bolesti indicirano je zračenje prostate/zdjelice radi zaustavljanja krvarenja, suzbijanja boli, liječenja mokraćne opstrukcije, i to dozom od 30 do 50 Gy uz shemu dnevnog frakcioniranja od 2 do 3 Gy (VA).[62]

Bolesnicima sa sindromom kompresije leđne moždine indicirano je jednokratno zračenje dozom od 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci i od 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života dulje od 6 mjeseci.[59]

Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

Početni učinak liječenja potrebno je procijeniti nakon 3 – 6 mjeseci. To bi neizostavno trebalo uključiti određivanje vrijednosti PSA, digitorektalni pregled prostate te pažljivu procjenu postojanja simptoma. Rutinski digitorektalni pregled nakon provedenoga lokalnog liječenja kod asimptomatskih bolesnika sa zadovoljavajući nalazom PSA nije nuždan (IIB).

Praćenje bolesnika treba individualno prilagoditi stadiju bolesti, prijašnjim simptomima, prognostičkim čimbenicima i vrsti liječenja.

Kod bolesnika s metastatskom bolesti i dobrim odgovorom nužni su kontrolni pregledi svaka 3 – 6 mje-

seci. Oni trebaju uključiti određivanje vrijednosti PSA, određivanje alkalne fosfataze, kreatinina te pažljivu procjenu postojanja simptoma. Tijekom prve godine liječenja treba nadzirati razinu testosterona.

Scintigrafija kostiju opravdana je svakih 6 – 12 mjeseci kod bolesnika s kastracijski osjetljivim, metastatskim karcinomom prostate te svaka 3 mjeseca u bolesnika s kastracijski rezistentnim, metastatskim karcinomom prostate.

Bolesnika valja upoznati s ranim znakovima i simptomima razvoja sindroma kompresije leđne moždine.

Pri progresiji bolesti nužno je odrediti vrijednost testosterona. Daljnje praćenje treba biti individualno prilagođeno.[2,4,5]

DODATAK 1.
Razina dokaza i stupanj preporuke[4,63]

I – dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (malen potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti

II – malena randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (slaba metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti

III – prospektivne kohortne studije

IV – retrospektivne kohortne studije

V – studije bez kontrolne skupine, prikazi bolesnika, mišljenja stručnjaka

A – snažan dokaz o djelotvornosti sa znatnome kliničkom koristi, snažna preporuka

B – snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka

C – nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi, ...), prema izboru

D – umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje

E – snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. *Mottet N, Bellmint E, Bolla M i sur.* EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018. Dostupno na: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/. Pristupljeno: 27. 1. 2019.
3. *Carlsson S, Assel M, Sjoberg D i sur.* Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. BMJ 2014;348:g2296.
4. *Parker C, Gillessen S, Heidenreich A i sur.* Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Supl. 5):v69–77.
5. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, V4.2018. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Pristupljeno: 27. 1. 2019.
6. *Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer.* National Institutes of Health Consensus Development Panel. NCI Monogr 1988;7:3–6.
7. *Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA i sur. ProtecTStudy Group.* 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2016;375: 1415–24.
8. *Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA.* Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology 2005;66(Supl. 5):83–94.
9. *Allan C, Ilicic D.* Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Urol Int 2016;96:373–8.
10. *Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK i sur.* Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet 2016;388:1057–66.
11. *Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M i sur.* The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2009;10:475–80.
12. *Steuber T, Graefen M, Haese A i sur.* Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. J Urol 2006;175:939–44.
13. *Zorn KC, Gallina A, Hutterer GC i sur.* External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. J Endourol 2007; 21:1345–51.
14. *Lieng H, Hayden AJ, Christie DRH i sur.* Radiotherapy for recurrent prostate cancer: 2018 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. Radiother Oncol 2018;129:377–86.
15. *Wiegel T, Bottke D, Steiner U i sur.* Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO96–02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 2009;27:2924–30.
16. *Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J i sur.* Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009; 181:956–62.
17. *Bolla M, van Poppel H, Tombal B i sur.* Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2012;380:2018–27.
18. *Messing EM, Manola J, Yao J i sur.* Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7:472–9.
19. *Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N.* Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol 2014;32:3939–47.
20. *Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL.* Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a me-

ta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1405–18.

21. *Benjamin LC, Tree AC, Dearnaley DP.* The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep 2017;19:30.
22. *Morgan SC, Rumble RB, Sandler H.* Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline Summary. J Oncol Pract 2019;15:50–4.
23. *Hayden AJ, Martin JM, Kneebone AB i sur.* Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group. Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group: 2010 consensus guidelines for definitive external beam radiotherapy for prostate carcinoma. J Med Imaging Radiat Oncol 2010;54:513–25.
24. *Bria E, Cuppone F, Giannarelli D i sur.* Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. Cancer 2009;115:3446–56.
25. *Grimm P, Billiet I, Bostwick D i sur.* Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int 2012;109(Supl. 1):22–9.
26. *Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P i sur.* Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract 2004;58:382–90.
27. *Ray ME, Thames HD, Levy LB i sur.* PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1140–50.
28. *Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D.* Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol 2010;20:1254–66.
29. *Roach M III, Hanks G, Thames H Jr i sur.* Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:965–74.
30. *Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW i sur.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007;25: 2035–41.
31. *Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS i sur.* A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol 2018;73:156–65.
32. *Carrie C, Hasbini A, de Laroche G i sur.* Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:747–56.
33. *Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR i sur.* Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;376:417–28.
34. *Chade DC, Eastham J, Graefen M i sur.* Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol 2012;61:961–71.
35. *Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G i sur.* Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med 2012;367:895–903.
36. *Klotz L, Shayegan B, Guillemette C i sur.* Testosterone suppression in the treatment of recurrent or metastatic prostate cancer – A Canadian consensus statement. Can Urol Assoc J 2018;12:30–7.
37. *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group.* Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000;355:1491–8.
38. *James ND, de Bono JS, Spears MR i sur.* STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med 2017;377:338–51.
39. *Fizazi K, Tran N, Fein L i sur.* LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377:352–60.
40. *Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA i sur.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol 2018;36: 1080–7.
41. *James ND, Sydes MR, Clarke NW i sur.*; STAMPEDE Investigators. 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;387:1163–77.
42. *Parker CC, James ND, Brawley CD i sur.* Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018;392:2353–66.
43. *Gillessen S, Attard G, Beer TM i sur.* Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol 2018;73:178–211.
44. *Ost P, Reynders D, Decaestecker K i sur.* Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 2018;36:446–53.
45. *Morris MJ, Rumble RB, Basch E i sur.* Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36(15):1521–39.
46. *Crawford ED, Stone NN, Yu EY i sur.* Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology 2014;83:664–9.
47. *Smith MR, Saad F, Chowdhury S i sur.* Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med 2018;378(15):1408–18.
48. *Hussain M, Fizazi K, Saad F i sur.* Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2018;378(26):2465–74.
49. *Oken MM, Creech RH, Tormey DC i sur.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649–55.
50. *Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS i sur.* COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138–48.
51. *Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D i sur.* Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol 2017;71:151–4.

52. *Tannock IF, de Wit R, Berry WR i sur.* TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351: 1502–12.
53. *Parker C, Nilsson S, Heinrich D i sur.* ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213–23.
54. *Fizazi K, Scher HI, Molina A i sur.* COU-AA-301 Investigators. 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;13:983–92.
55. *Scher HI, Fizazi K, Saad F i sur.* AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187–97.
56. *de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M i sur.* TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147–54.
57. *Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS i sur.* Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m^2) and the Currently Approved Dose (25 mg/m^2) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol 2017;35:3198–206.
58. *European Medicines Agency.* EMA restricts use of prostate medicina Xofigo. Priopćenje za javnost od 27. 7. 2018. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo_en.pdf. Pristupljeno: 27. 1. 2019.
59. *Chow E, Zeng L, Salvo N i sur.* Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012;24:112–24.
60. *Haddad P, Wong RK, Pond GR i sur.* Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:430–4.
61. *Tsao MN, Lloyd N, Wong R i sur.* Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD003869.
62. *Cameron MG, Kersten C, Guren MG, Fosså SD, Vistad I.* Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer – a systematic review. Radiother Oncol 2014;110: 55–60.
63. *Dykewicz CA; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation.* Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis 2001;33:139–44.

Liječ Vjesn 2019;141:326–335
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-42

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom mokraćnog mjehura

Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with bladder cancer

Marijana Jazvić[1]✉, Boris Ružić[1], Božo Krušlin[1], Marijan Šitum[2], Valdi Pešutić Pisac[2], Tomislav Omrčen[2], Tihana Boraska Jelavić[2], Željko Kaštelan[3], Marija Gamulin[3], Ana Marija Alduk[3], Marijana Čorić[3], Jure Murgić[1], Berislav Mažuran[4], Kristina Šitum[2], Maja Drežnjak Madunić[5], Damir Miletić[6], Željko Vojnović[7]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[4] Klinička bolnica „Sveti Duh", Zagreb
[5] Medicinski fakultet J. J. Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[7] Opća bolnica Varaždin, Varaždin

Deskriptori
TUMORI MOKRAĆNOG MJEHURA – dijagnoza, liječenje, patologija; UROTELNI KARCINOM – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORSKI STADIJ; UROLOŠKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode; CISTEKTOMIJA; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba; CISPLATIN – terapijska uporaba; MULTIMODALNO LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Rak mokraćnog mjehura (RMM) jest, u skladu s podatcima hrvatskog Registra za rak iz 2015. godine, drugi prema učestalosti tumor urinarnog sustava, odmah nakon raka prostate. U 90% slučajeva radi se o urotelnom karcinomu, a razlika u preživljenju kod bolesnika s mišićnoinvazivnim RMM-om (MIRMM) i nemišićnoinvazivnim RMM-om (NMIRMM) znatna je. Liječenje NMIRMM-a usmjereno je na smanjenje recidiva i sprječavanje napredovanja bolesti, a sastoji se od transuretralne resekcije (TUR) tumora i primjene intravezikalne terapije ovisno o procjeni rizika od povrata bolesti. Temelj liječenja bolesnika s MIRMM-om jest radikalno kirurško liječenje, tj. cistektomija kojoj u bolesnika koji su sposobni primiti cisplatinu prethodi neoadjuvantna kemoterapija (NKT). U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je kod 4 – 6% bolesnika proširena, dok će se u 50% bolesnika razviti povrat bolesti nakon cistektomije. Metode liječenja proširene bolesti uključuju: kemoterapiju temeljenu na cisplatini, imunoterapiju, palijativnu radioterapiju te simptomatsko i potporno liječenje. Važno obilježje RMM-a jest prisutnost visoke stope somatskih mutacija koje su omogućile promjenu paradigme u liječenju proširenog RMM-a i dovele do odobravanja niza novih lijekova koji pripadaju inhibitorima PD-1 i PD-L1, tj. inhibitorima nadzornih točaka imunosnog odgovora posredovanog T-stanicama.

Descriptors
URINARY BLADDER NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; CARCINOMA, TRANSITIONAL CELL – diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASM STAGING; UROLOGIC SURGICAL PROCEDURES – methods; CYSTECTOMY; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use; CISPLATIN – therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Bladder cancer is the second most common malignancy of urinary system according to data from the Croatian National Cancer Registry for 2015. In 90% of cases the underlying histology is urothelial carcinoma. Difference in survival in patients with muscle-invasive disease (MIBC) compared to the survival of patients with non-muscle invasive disease (NMIBC) is enormous. Management of NMIBC, traditionally, has been focused on the reduction of subsequent bladder recurrence and prevention of disease progression and is primarily based on transurethral resection (TUR) of the tumor, followed by intravesical therapy based on estimated individual risk of recurrence. Conversely, in patients with MIBC radical cystectomy remains the cornerstone of the treatment, optimally in conjunction with neoadjuvant platinum-based chemotherapy in cisplatin-eligible patients. At the moment of diagnosis, 4–6% of patients already have distant metastases, and post-cystectomy recurrence could be expected in 50% of patients. Treatment options in metastatic disease range from cisplatin-based chemotherapy, immunotherapy, palliative radiotherapy and finally supportive care. Landmark feature of bladder cancer is the high prevalence of somatic mutations which enabled profound change for decades held treatment paradigm for advanced bladder cancer leading to regulatory approval of whole array of novel immunotherapy agents. These emerging therapeutics (programmed death ligand-1 (PD-L1) and programmed cell death protein-1 (PD-1)) belong to the class of inhibitors of checkpoint proteins, which are key targets that regulate T-cell mediated immune response.

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom mokraćnog mjehura, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Marijana Jazvić, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb;
e-mail: marijana.jazvic@kbcsm.hr

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

Početni plan liječenja bolesnika s RMM-om mora donijeti multidisciplinarni tim (MDT) koji se sastoji od urologa, patologa, radiologa i onkologa. Ključne odluke o tijeku liječenja bolesnika također trebaju biti raspravljene u okviru MDT-a.

Iznimno, u hitnim situacijama, liječenje se može započeti i bez sastanka MDT-a, a sukladno s uputama dobre kliničke prakse.

Incidencija

Prema podatcima hrvatskog Registra za rak, u 2015. godini novodijagnosticirano je 929-ero bolesnika s RMM-om (686 muškaraca i 243 žene). U muškaraca je RMM peti najčešći zloćudni tumor. Incidencija RMM-a u Hrvatskoj iznosi 22,1 na 100.000 stanovnika, dok je dobno standardizirana stopa incidencije 13,97 na 100.000 stanovnika. Kod većine novooboljelih u 2015. g. RMM je dijagnosticiran u lokaliziranom stadiju bolesti (64,2%).[1]

Molekularna klasifikacija

Molekularne analize pokazale su da pri dva glavna načina rasta RMM-a djeluju različiti molekularni čimbenici:

- u površinskim tumorima papilarnog rasta i niskoga gradusa tumorska proliferacija nastaje aktivacijom RAS-tirozin kinaznog puta i aktivacijom mutacija u genima HRAS i FGFR3,
- u invazivnim tumorima visokoga gradusa dominira alteracija u staničnim putovima p53 i RB1, koji međudjeluju sa signalnim putom MAPK.[2]

Projekt genomskog atlasa tumora definirao je pet osnovnih molekularnih podskupina RMM-a koje će u budućnosti imati važnu ulogu pri odabiru modaliteta liječenja. Inicijalni podatci upućuju na to da bi bolesnici s luminalnim – infiltrativnim i bazalnim pločastim podtipom – bili idealni kandidati za terapiju inhibitorima PD-1 i PD-L1, inhibitorima CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i NKT-om.[3–6]

Nemišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (NMIRMM)

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda, kompletne krvne slike, biokemijskih pretraga krvi i sedimenta urina uz citologiju urina i UZ urotrakta (IIA). Temelj dijagnoze jest cistoskopija s TUR-om tumora mokraćnog mjehura (IA). Potrebno je zabilježiti makroskopska obilježja tumora (njegovu veličinu, ishodište, broj lezija, konfiguraciju lezija te bilo kakvu abnormalnost sluznice). Pri pozitivnome citološkom nalazu, a normalnome cistoskopskom nalazu potrebno je snimiti CT urografiju te razmotriti biopsiju mokraćnog mjehura zbog karcinoma *in situ* (CIS) koji ne mora uvijek biti vidljiv.[7] U slučaju nalaza tumora blizu trigonuma, multiplih tumora ili visokorizičnih tumora preporučuje se slikovna obrada gornjeg urotrakta.[8] Ponovnu resekciju („re-TUR“) potrebno je izvesti u roku od 1 do 6 tjedana nakon primarne resekcije pri nepotpunoj inicijalnoj resekciji, nalazu tumora T1 bez prisutnosti mišićnog sloja te nalazu tumora visokoga gradusa (IA). Rani povrat bolesti i njezino neodgovarajuće stupnjevanje mogu uzrokovati neadekvatna resekcija primarnog tumora, nedovoljno uzorkovanje mišićnog sloja stijenke ili izostavljanje komponente CIS-a.[9,10]

Patologija

Prema posljednjoj, 8. verziji priručnika za stupnjevanje AJCC-a (engl. *American Joint Committee on Cancer*), NMIRMM se dijeli na: neinvazivni papilarni tip (Ta), CIS i rak s invazijom u laminu propriju (T1).[11] (tablica 1., 2., 3.)

Patohistološki nalaz u opisu nakon TUR-a mora sadržavati histološki tip i podtip tumora, stupanj njegove zloćudnosti, dubinu invazije, prisutnost mišićnog sloja (mišića detruzora) u preparatu, prisutnost CIS-a.

Patohistološki nalaz u opisu nakon cistektomije mora sadržavati histološki tip i podtip tumora, smještaj i veličinu primarnog tumora, stupanj zloćudnosti tumora, dubinu njegove invazije u stijenku mokraćnog mjehura, opis invazije tumora u okolinu i susjedne organe, status limfokapilarne invazije, status reznih rubova, status limfnih čvorova (broj izvađenih limfnih čvorova, njihovu veličinu i zahvaćenost).[7,13]

Određivanje proširenosti bolesti

Pri određivanju proširenosti bolesti služimo se CT-om ili MR-om trbuha i zdjelice za lokalno stupnjevanje sesilnih tumora ili tumora visokoga gradusa (IIB), a ostalom obradom (slikovna dijagnostika pluća, mozga ili kostiju) prema kliničkoj indikaciji.

Biopsija prostatičke uretre preporučuje se kod tumora vrata mokraćnog mjehura, prisutnosti CIS-a i pri pozitivnoj citologiji (IIB).[8] Nasumične biopsije mokraćnog mjehura indicirane su pri pozitivnome citološkom i negativnome cistoskopskom nalazu uz urednu CT urografiju.[8] Fluorescentna cistoskopija s pomoću 5-aminolevulinske kiseline preporučuje se za vrijeme TUR-a jer povećava detekciju invazivnog karcinoma i CIS-a, reducira rezidualnu bolest nakon TUR-a i smanjuje povrat bolesti, osobito ako je nalaz citologije pozitivan, a nalaz cistoskopije negativan.[14]

Stratifikacija rizika

NMIRMM se, prema kombiniranim kliničkim i patološkim kriterijima, grupira u skupine s obzirom na

Tablica 1. TNM-klasifikacija raka mokraćnog mjehura (AJCC, 8. izdanje, 2017.)
Table 1: American Joint Committee on Cancer (AJCC). TNM Staging System for Bladder Cancer 8th ed., 2017)

T – Primarni tumor/*Primary Tumor*
TX – primarni se tumor ne može procijeniti/*Primary tumor cannot be assessed*
T0 – nema dokaza o postojanju primarnog tumora/*No evidence of primary tumor*
Ta – neinvazivni papilarni karcinom/*Noninvasive papillary carcinoma*
Tis – karcinom *in situ* („ravni tumor")/*Urothelial carcinoma in situ: "flat tumor"*
T1 – tumor invadira subepitelno vezivno tkivo/*Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)*
T2 – tumor invadira muskularis propriju/*Tumor invades muscularis propria*
pT2a – tumor invadira superficijalnu muskularis propriju (unutarnju polovicu)
/*Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)*
pT2b – tumor invadira duboki dio muskularis proprije (vanjsku polovicu)
/*Tumor invades deep muscularis propria (outer half)*
T3 – tumor se širi u perivezikalno tkivo/*Tumor invades perivesical tissue*
pT3a – mikroskopski/*Microscopically*
pT3b – makroskopski (ekstravezikalna masa)/*Macroscopically (extravesical mass)*
T4 – tumor invadira bilo koju od ovih struktura: stromu prostate, sjemenske mjehuriće, maternicu, vaginu, zdjeličnu ili trbušnu stijenku
/*Extravesical tumor directly invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall*
T4a – tumor invadira stromu prostate, sjemenske mjehuriće, maternicu ili vaginu
/*Extravesical tumor invades prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina*
T4b – tumor invadira zdjeličnu ili trbušnu stijenku/*Extravesical tumor invades pelvic wall, abdominal wall*

N – Regionalni limfni čvorovi/*Regional Lymph Nodes*
NX – regionalni limfni čvorovi ne daju se procijeniti/*Lymph nodes cannot be assessed*
N0 – nema rasadnica (metastaza) u regionalne limfne čvorove/*No lymph node metastasis*
N1 – rasadnica (metastaza) u jednome limfnom čvoru zdjelice (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijakalni ili presakralni)
/*Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node)*
N2 – rasadnica (metastaza) se nalazi u više od jednoga regionalnog limfnog čvora (hipogastrični, opturatorni, vanjski ilijakalni ili presakralni)/*Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)*
N3 – rasadnica (metastaza) u limfnom čvoru ili limfnim čvorovima uza zajedničku ilijakalnu arteriju
/*Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes*

M – Udaljene rasadnice (metastaze)/*Distant Metastasis*
M0 – nema udaljenih rasadnica (metastaza)/*No distant metastasis*
M1 – udaljene rasadnice (metastaze)/*Distant metastasis*
M1a – rasadnice (metastaze) u neregionalnim limfnim čvorovima/*Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliacs*
M1b – ostale udaljene rasadnice (metastaze)/*Non-lymph-node distant metastases*

Tablica 2. Stadiji raka mokraćnog mjehura
Table 2.TNM Staging System for Bladder Cancer, (AJCC, 8th ed., 2017).

Stadij/*Stage*	T	N	M
Ois	Tis	N0	M0
Oa	Ta	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
II	T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1	M0
IIIB	T1-4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	bilo koji N/*Any N*	M0
IVA	bilo koji T/*Any T*	bilo koji N/*Any N*	M1a
IVB	bilo koji T/*Any T*	bilo koji N/*Any N*	M1b

Tablica 3. Histološka klasifikacija NMIRMM-a
Table 3: Histological grading of non-muscle invasive bladder urothelial carcinomas

Stupnjevanje NMIRMM-a uključuje ove varijante/*Histological grading of non-muscle invasive bladder cancer include following:*
– urotelni karcinom *in situ*/Urothelial carcinoma in situ
– neinvazivni papilarni urotelni karcinom niskoga gradusa /*low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma*
– neinvazivni papilarni urotelni karcinom visokoga gradusa /*high-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma*
– papilarnu urotelnu neoplazmu slaboga malignog potencijala (PUNLMP)/*Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)*
– urotelni papilom/Urothelial papilloma
– invertirani urotelni papilom/*Inverted urothelial papilloma*
– urotelnu proliferaciju nepoznata malignog potencijala /*Urothelial proliferation of uncertain malignant potential*
– urotelnu displaziju/*Urothelial dysplasia*

Tablica 4. Stupnjevanje rizika od recidiva i progresije bolesti kod NMIRMM-a
Table 4. Risk stratification of non-muscle invasive bladder urothelial carcinomas

Niski rizik */Low-risk tumors*	Srednji rizik */Intermediate-risk tumors*	Visoki rizik */High-risk tumors*
AUA* – solitarna lezija Ta veličine ≤ 3 cm */solitary Ta lesion ≤ 3 cm* – PUNLMP	– recidiv u godinu dana nakon lezije Ta niskoga gradusa */recurrence within one year after treatment of low-grade Ta lesion* – solitarna lezija Ta niskoga gradusa, veličine > 3 cm */solitary low-grade Ta lesion > 3 cm* – multifokalne lezije Ta niskoga gradusa */multifocal low-grade Ta lesions* – lezija Ta visokoga gradusa, veličine ≤ 3 cm */high-grade Ta lesion ≤ 3 cm* – lezija T1 niskoga gradusa */low-grade T1 lesion*	– lezija T1 visokoga gradusa/*high-grade T1 lesion* – recidivirajuća lezija Ta visokoga gradusa */recurring high-grade Ta lesion* – lezija Ta visokoga gradusa, veća od 3 cm */high-grade Ta lesion > 3 cm* – multifokalne lezije Ta visokoga gradusa */multifocal high-grade Ta lesions* – prisutnost karcinoma *in situ/carcinoma in situ* – neuspjeh terapije BCG-om kod lezija visokoga gradusa */BCG therapy failure for high-grade lesions* – varijantna histologija/*variant histology* – limfovaskularna invazija/*lymphovascular invasion* – nalaz lezije visokoga gradusa u prostatičkoj uretri */high-grade lesion in prostatic urethra*
EAU** – primarna solitarna lezija, niski gradus ili gradus 1, veličine do 3 cm, bez CIS-a */primary solitary lesion, low-grade, or grade 1, up to 3 cm, without CIS*	– svi tumori koji nisu definirani kao niskorizični ili visokorizični */neither low-risk nor high-risk*	– lezija T1/*T1 lesion* – lezija visokoga gradusa ili gradusa 3 */high-grade or grade 3 lesion* – CIS – multiple, rekurentne ili velike (> 3 cm) lezije Ta, gradusa 1 ili 2/*multiple, recurrent or large (> 3 cm) Ta lesions grade 1 or 2*

* AUA – *American Urological Association*
** EAU – *European Association of Urology*

vjerojatnost povrata i progresije bolesti (tablica 4.).[8,13] Na temelju tih kriterija odlučuje se o protokolu praćenja, intravezikalnoj terapiji te o nastavku ili prestanku konzervativnog liječenja.

Europsko urološko društvo preporučuje uporabu tablica EORTC-a (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Tablice su dostupne u obliku *online*-kalkulatora (https://www.eortc.be/tools/bladdercalculator) (IIA).[15]

Intravezikalna terapija

a) Neposredna intravezikalna kemoterapija

Jednokratna instilacija kemoterapije (u 24 sata nakon TUR-a) znatno smanjuje povrat bolesti u usporedbi s bolesnicima koji su imali samo TUR (IA). Navedeno se odnosi na niskorizične bolesnike, bolesnike s niskom stopom recidiva (do 1 u godinu dana), kao i na bolesnike s EORTC-ovim zbrojem manjim od 5. Rabe se gemcitabin i mitomicin (IA).[13,16]

b) Adjuvantna intravezikalna imunoterapija BCG-om (*Bacillus Calmette-Guérin*)

Adjuvantna intravezikalna terapija BCG-om preporučuje se kod bolesnika sa srednjim i visokim rizikom od povrata bolesti.[8,13] Adjuvantna terapija BCG-om nakon TUR-a učinkovitija je od samog TUR-a ili od TUR-a s intravezikalnom kemoterapijom u sprječavanju povrata bolesti kod bolesnika sa srednjim i visokim rizikom (IA).[17,18]

c) Intravezikalna imunoterapija održavanja BCG-om

U bolesnika s visokim rizikom od povrata bolesti preporučuje se terapija održavanja u trajanju od tri godine nakon provedenog TUR-a (nakon adjuvantne aplikacije BCG-a slijede njegove aplikacije svaka tri mjeseca do ukupno 3 godine) (IA).[19] Kod bolesnika sa srednjim rizikom provodi se terapija održavanja tijekom godinu dana (IA).[20]

Apsolutne kontraindikacije za primjenu intravezikalne terapije BCG-om jesu: vidljiva hematurija, simptomatska urinarna infekcija, traumatska kateterizacija i razdoblje u prva dva tjedna nakon TUR-a (IIB).[13]

d) Postupanje pri povratu bolesti nakon intravezikalne terapije BCG-om

Neuspjeh liječenja BCG-om očituje se kao: progresija u MIRMM, povrat visokoga gradusa nakon terapije održavanja BCG-om, bolest refraktorna na BCG (nastanak lezije Ta/T1 visokoga gradusa nakon 3 mjeseca terapije ili CIS prisutan 3 i 6 mjeseci poslije terapije te nastanak tumora visokoga gradusa tijekom terapije BCG-om). U svim ovim slučajevima treba razmotriti radikalnu cistektomiju (IIA), dok se pri leziji koja nije visokoga gradusa, srednjeg rizika, preporučuje ponoviti intravezikalnu terapiju BCG-om (IIB).[13]

Indikacije za radikalnu cistektomiju kod NMIRMM-a

Iako je temelj liječenja NMIRMM-a očuvanje mokraćnog mjehura, ipak postoje situacije gdje je pri-

kladnija rana cistektomija nego intravezikalna terapija, a budući da je odgođena cistektomija povezana s lošijim preživljenjem.[21]

Inicijalna radikalna cistektomija dolazi u obzir u bolesnika s visokim rizikom od progresije bolesti (tumor T1G3 uz nalaz CIS-a na sluznici mjehura, multifokalni tumori, velik ili rekurentan tumor T1G3, tumor T1G3 s nalazom CIS-a u prostatičkoj uretri, prisutnost histoloških varijanta i limfovaskularne invazije) (IIB), kao i pri tumorima koji ne reagiraju na intravezikalnu terapiju BCG-om (IIB).[13]

Praćenje bolesnika s NMIRMM-om

Anamneza, klinički pregled, citologija urina i cistoskopija temelj su praćenja bolesnika s NMIRMM-om. Protokol se modificira ovisno o procjeni rizika od povrata bolesti (IIA). Ponavljane su cistoskopije nužne jer je urotelni karcinom izrazito sklon recidivu (IA). U svih se bolesnika s obavljenim TUR-om preporučuje inicijalna cistoskopija nakon 3 mjeseca (IA). U bolesnika s niskim rizikom od povrata bolesti sljedeća se cistoskopija preporučuje za 9 mjeseci, zatim jedanput na godinu tijekom sljedećih 5 godina (IIB). Bolesnicima koji imaju visok rizik od povrata bolesti cistoskopija i citološka pretraga urina preporučuju se svaka 3 mjeseca u prve dvije godine, zatim svakih 6 mjeseci tijekom prvih 5 godina, a nakon toga jedanput na godinu. Kod bolesnika sa srednjim rizikom shemu cistoskopskog praćenja treba prilagoditi individualnoj procjeni (IIB). U bolesnika s visokorizičnim NMIRMM-om potrebno je jedanput na godinu snimiti CT urografiju (IIB).[22,23]

Mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (MIRMM)

Dijagnoza i određivanje stadija bolesti

U određivanju proširenosti bolesti služimo se CT-om ili MR-om trbuha i zdjelice, CT urografijom za pregled gornjeg urotrakta, CT-om prsišta, scintigrafijom kostiju pri koštanim bolima ili povišenoj razini alkalne fosfataze. PET/CT ne preporučuje se za početno stupnjevanje MIRMM-a.[23,24]

Prognostički čimbenici

Čimbenici koji su pokazali prognostičko značenje za povrat i progresiju bolesti jesu histološki gradus i stadij bolesti. Patološki odgovor prognostički je čimbenik u bolesnika s MIRMM-om koji su liječeni NKT-om (IIA).[25]

Modaliteti liječenja MIRMM-a

Odluka za svakog bolesnika mora biti donesena multidisciplinarno, a ovisi o općem stanju, komorbiditetima, želji bolesnika te o tome je li bolesnik kandidat za cistektomiju ili nije.

Ako je bolesnik kandidat za cistektomiju, dva modaliteta liječenja (NKT i liječenje koje uključuje očuvanje mokraćnog mjehura sa združenom primjenom kemoradioterapije – tzv. trimodalitetni pristup) preporučuju se s najvišom razinom dokaza (IA).[8]

Ako je bolesnik sposoban primiti cisplatinu, tada se preporučuje NKT prije radikalnog kirurškog liječenja. Liječimo li bolesnika s namjerom očuvanja mokraćnog mjehura, tada liječenje započinjemo združenom primjenom kemoradioterapije, a evaluaciju provedemo 2 – 3 mjeseca nakon njegova završetka. Ako postoji kompletan odgovor na liječenje, tada bolesnika pratimo. Pri izostanku kompletnog odgovora i dokazanih Ta, T1 i CIS-a u obzir dolazi primjena intravezikalne terapije. Kod prisutnog MIRMM-a indicirana je cistektomija spašavanja.[8]

Ako bolesnik nije kandidat za cistektomiju, tada se preporučuje združena kemoradioterapija ili samo radioterapija.[8,13]

Radikalna cistektomija

Radikalna cistektomija s proširenom limfadenektomijom i posljedičnom urinarnom derivacijom, združena s NKT-om baziranim na cisplatini, zlatni je standard liječenja MIRMM-a (IA).[26] Zahvat radikalne cistektomije podrazumijeva uklanjanje mokraćnog mjehura, prostate, sjemenskih mjehurića, proksimalnog vas deferensa i proksimalne uretre u muškaraca, dok to u žena znači uklanjanje mokraćnog mjehura, maternice, jajnika, jajovoda, uretre i dijela rodnice. Disekcija regionalnih limfnih čvorova donosi dobrobit s obzirom na bolje preživljenje (IA). Uklanjanje barem 10 limfnih čvorova pridonosi boljem 10–godišnjem preživljenju.[27,28] Cistektomija treba biti provedena do 12 tjedana od postavljanja dijagnoze RMM-a ako u bolesnika nije provedeno aktivno liječenje (IIB).[8]

Oblici urinarne derivacije uključuju stvaranje „novog“ ortotopičnog mjehura ili oblikovanje inkontinentne vanjske stome s pomoću ureteroileokutanostomije prema Brickeru. Nužna je glomerularna filtracija od barem 50 mL/min da bi se učinio kontinentni spremnik jer bubrezi moraju kompenzirati metaboličku acidozu koja nastaje nakon što se dio crijeva uključi u mokraćni sustav (IIB). Kandidati za kontinentnu urinarnu derivaciju također trebaju imati urednu jetrenu funkciju (rizik od hiperamoniemije ako dođe do infekcije) i ne bi smjeli imati prethodne kirurške zahvate na crijevima.[8,29]

Neoadjuvantna kemoterapija

NKT je indiciran u bolesnika s kliničkim stadijima MIRMM-a T2 – T4aN1M0. NKT na bazi cisplatine (3 – 4 ciklusa) pokazuje apsolutnu dobrobit od 5% u petogodišnjemu sveukupnom preživljenju i 9%-tnu dobrobit u preživljenju bez znakova progresije bolesti

(IA).[30,31] Poznato je da unatoč ovim rezultatima NKT nije široko prihvaćen. Preporučuje se rabiti protokol tzv. velike gustoće doze (engl. *Dose-dense*), to jest DDMVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatina) u 3 – 4 ciklusa uz potporu faktorima stimulacije rasta granulocita (IA).[32] Protokol GC (gemcitabin i cisplatina) u 4 ciklusa razumna je opcija za bolesnike koji nisu kandidati za protokol DDMVAC (IIB).[33]

NKT se ne preporučuje bolesnicima s narušenim općim stanjem (ECOG ≥ 2) i/ili poremećenom bubrežnom funkcijom.[11,24] Karboplatina se ne preporučuje kao zamjena za cisplatinu pri neoadjuvantnom liječenju (IA). Kod bolesnika s graničnom bubrežnom funkcijom dolazi u obzir podijeliti dozu cisplatine (npr., 35 mg/m^2, 1. i 2. dan ili 1. i 8. dan) (IIB).[8]

Opcije koje uključuju očuvanje mokraćnog mjehura

Modaliteti liječenja koji uključuju očuvanje mjehura preporučuju se bolesnicima koji nisu spremni za kirurško liječenje i onima što žele izbjeći mutilirajući radikalan kirurški zahvat. Klinički kriteriji koji pomažu u odabiru bolesnika za očuvanje mjehura jesu ovi:

- prisutnost malih tumora (≤ 5 cm) bez komponente CIS-a,
- kompletni TUR vidljiva tumora,
- klinički stadiji T2 – T4aN1M0,
- odsutnost hidronefroze,
- odsutnost limfadenopatije.[8,13]

Opcije uključuju: TUR tumora mokraćnog mjehura praćen radioterapijom, kemoterapijom ili kombinacijom kemoterapije i radioterapije. Radioterapija združena s kemoterapijom nadmoćna je samoj radioterapiji (IA).[34–36] Preporučuje se združena primjena cisplatine, same ili u kombinaciji s 5-fluorouracilom ili paklitakselom ili kombinacija 5-fluorouracila i mitomicina.

Trimodalitetni pristup izvodi se na više različitih načina. Prvi uključuje potpunu resekciju vidljiva tumora u mjehuru nakon čega slijedi radioterapija (40 – 45 Gy na mjehur) u kombinaciji s radiosenzitizirajućom kemoterapijom uz dodatnu radioterapiju (20 – 25 Gy na mokraćni mjehur) ako se nađe kompletan odgovor na biopsiji. Drugi pristup uključuje provođenje kompletne kemoradioterapije dozom od 64 Gy u 32 frakcije, a zatim histološku evaluaciju lokalnog odgovora. U oba slučaja, ako se na biopsiji nađu recidiv ili perzistentna bolest bilo odmah nakon provedena liječenja ili poslije određenog razdoblja praćenja, preporučuje se cistektomija spašavanja.[13,37]

NKT u trimodalitetnom liječenju nije pokazao dobrobit u ukupnom preživljenju pa se ne preporučuje.[8]

Adjuvantno liječenje nakon cistektomije

a) Adjuvantna kemoterapija

Može se preporučiti bolesnicima s visokorizičnim tumorima (pT3, pT4 i pN0 – 2) koji nisu primili NKT (IIA).[38] Preporučuje se kemoterapija bazirana na cisplatini, prema protokolima DDMVAC, GC ili CMV (cisplatina, metotreksat, vinblastin), u 3 – 4 ciklusa.[8]

b) Adjuvantna radioterapija

Dolazi u obzir kod bolesnika s visokim rizikom od lokalnog povrata bolesti (ponajprije u bolesnika s pozitivnim resekcijskim rubovima i visokorizičnim tumorima – pT3, pT4 i pN0 – 2) (IIB).[39–40] Polje zračenja treba uključiti područje u kojem postoji visok rizik od rezidualne mikroskopske bolesti temeljem patološkog i intraoperativnog nalaza. Ložu mokraćnog mjehura i zdjelične limfne čvorove zračimo TD-om od 45 do 50,4 Gy, a pri pozitivnim rubovima ili ekstranodalnom širenju bolesti potrebno je dodatno zračenje – do TD-a od 54 do 60 Gy.[8] Ako bolesnici prethodno nisu liječeni NKT-om, u obzir dolazi uklapanje radioterapije između ciklusa adjuvantne kemoterapije (IIB).[41,42]

Liječenje zdjeličnog relapsa

Samo je 15% bolesnika koji imaju izoliran zdjelični relaps bez udaljenih rasadnica.[28] Zdjelični povrat bolesti uzrokuje bol, krvarenje te vensku ili limfnu opstrukciju. Visoke doze zračenja koje je potrebno primijeniti radi kontrole opsežne lokalne bolesti, nažalost, nisu izvedive zbog blizine crijeva te novog mjehura ili urinarne derivacije. Ovisno o kliničkoj slici i općem stanju bolesnika, u obzir dolazi kemoterapija na bazi cisplatine s palijativnom radioterapijom ili bez nje, a radi kontrole zdjeličnih simptoma (npr., 30 Gy u 10 frakcija) (III).[8,24]

Preporuke za kontrolu i praćenje nakon provedena liječenja MIRMM-a

Anamneza, klinički pregled, KKS i osnovne biokemijske pretrage krvi, citologija urina i analiza sedimenta urina preporučuju se svaka 3 do 4 mjeseca prve dvije godine, a zatim svakih 6 mjeseci do ukupno 5 godina (IIA). CT ili RDG pluća te CT ili MR trbuha i zdjelice valja snimiti svaka 3 do 6 mjeseci prve dvije godine, a zatim jedanput na godinu do ukupno pet godina. Nakon toga ovisno o riziku od povrata bolesti i kliničkoj indikaciji (IIB).

Poslije parcijalne cistektomije potrebno je obaviti cistoskopiju i eventualno biopsiju svaka 3 – 6 mjeseci u prve dvije godine, a zatim svakih 6 – 12 mjeseci. Kontrole se provode nakon pet godina ovisno o kliničkoj indikaciji, simptomatologiji i procjeni rizika od povrata bolesti (IIB). PET-CT indiciran je samo prema odluci multidisciplinarnog tima.[8,13,23]

Prošireni rak mokraćnog mjehura

U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je kod 4 – 6% bolesnika proširena, dok će se u njih 50% razviti povrat bolesti nakon cistektomije. Polovica bolesnika

u prvoj liniji liječenja proširene bolesti nije sposobna za njegovo provođenje cisplatinom.

Prognostički čimbenici

Pri proširenoj bolesti prognostička važnost u prvolinijskoj kemoterapiji utvrđena je za Karnofskyjev indeks niži od 80% i za prisutnost visceralnih rasadnica (IB).[43]

Kod bolesnika koji primaju drugu liniju kemoterapije negativni prognostički čimbenici jesu: ECOG-ov status veći od 1, razina hemoglobina niža od 100 g/L i prisutnost jetrenih rasadnica (IB).[44,45] Zasad nema validiranih prognostičkih i prediktivnih biomarkera koji bi pomogli pri odabiru optimalne terapije. Preporučuje se određivanje statusa izraženosti PD-L1 kod bolesnika s proširenom bolesti u prvoj liniji liječenja, koji nisu kandidati za liječenje cisplatinom, a u kojih se planira liječenje imunoterapijom (atezolizumab ili pembrolizumab).[8]

Prva linija liječenja kod bolesnika koji nisu sposobni primiti cisplatinu

Glavni uzroci nemogućnosti primjene cisplatine jesu loša bubrežna funkcija, tj. klirens kreatinina ≤ 50 mL/min i loše opće stanje bolesnika (ECOG ≥ 2).[8,45] Ostali mogući uzroci jesu srčano zatajenje NYHA-ina (engl. *New York Heart Association*) III. stupnja, oštećenje sluha i periferna neuropatija stupnja ≥ 2.

U prvoj liniji liječenja bolesnika koji ne mogu primiti cisplatinu preporučuje se primjena triju opcija s najvišom razinom dokaza (IA):

1. karboplatina i gemcitabin,[46]
2. atezolizumab,[47]
3. pembrolizumab.[48]

U bolesnika koji ne mogu primiti cisplatinu, a planira ih se liječiti imunoterapijom (atezolizumab ili pembrolizumab), potrebna je pozitivna izraženost PD-L1. Planira li se liječenje atezolizumabom, potrebna je izraženost PD-L1 imunosnim stanicama koje se infiltriraju u više od 5% površine tumora, dok za pembrolizumab PD-L1 CPS (engl. *Combined Positive Score*) mora biti ≥ 10. Imunoterapija se može primijeniti bez obzira na razinu izraženosti PD-L1 u bolesnika koji nisu kandidati ni za jednu kemoterapijsku opciju temeljenu na platini.[8]

Katkad u odabranih bolesnika, ovisno o općem stanju, simptomatologiji i bubrežnoj funkciji, možemo primijeniti gemcitabin (IIB)[49] ili gemcitabin i paklitaksel (II,B).[50]

Prva linija liječenja kod bolesnika koji su sposobni primiti cisplatinu

Cisplatina je temelj kemoterapijskog liječenja proširenog raka mokraćnog mjehura pa se kod ove skupine bolesnika preporučuje primjena dvaju protokola s razinom dokaza IA:

1. protokol GC[51]
2. protokol DDMVAC.[32,52]

Standardni protokol MVAC više se ne preporučuje s obzirom na to da je DDMVAC učinkovitiji, a bolesnici liječenje bolje podnose.[32] Dodatak paklitaksela standardnom protokolu GC dolazi u obzir kao opcija u dobro odabranih bolesnika (IIB).[53] Nakon 2 – 3 ciklusa kemoterapije potrebno je provesti evaluaciju odgovora na liječenje, a terapiju nastaviti samo kod bolesnika koji imaju pozitivan odgovor, i to do ukupno 6 ciklusa. Pri izostanku odgovora ili neprihvatljivoj toksičnosti savjetuje se promjena protokola liječenja u skladu s bolesnikovim općim stanjem, opsegom bolesti i prethodnim liječenjem.[8]

Radioterapija ili kirurško liječenje preporučuju se strogo selekcioniranim bolesnicima kod kojih je bolest postala resektabilna ili je riječ o solitarnoj rasadnici nakon primijenjene kemoterapije (III).[8,45]

Ako je bolest kompletno resecirana, preporučuju se još dva ciklusa kemoterapije može li ih bolesnik podnijeti (III).[8,24]

Druga linija liječenja

Izbor druge linije liječenja ovisi ne samo o bolesnikovu općem stanju nego i o laboratorijskim parametrima te prethodno primijenjenom liječenju.

Ako je bolesnik u prvoj liniji liječenja primao cisplatinu, preporučuju se:

1. pembrolizumab (IA),[54]
2. atezolizumab (IIA),[6]
3. avelumab (IIA),[55]
4. durvalumab (IIA),[56]
5. nivolumab (IIA).[57]

U Europskoj su uniji pri navedenoj indikaciji odobreni atezolizumab, nivolumab i pembrolizumab neovisno o izraženosti PD-L1. Navedeni lijekovi daju se do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, a radiološka evaluacija provodi se svaka tri mjeseca.

Ostale mogućnosti u nekih bolesnika pri navedenoj indikaciji jesu monokemoterapija gemcitabinom, docetakselom, paklitakselom i pemetreksedom (IIB).[49,58–60]

Ako je bolesnik u prvoj liniji primao imunoterapiju, preporučuju se:

1. kod bolesnika koji nisu kandidati za cisplatinu: gemcitabin i karboplatina,[51]
2. kod bolesnika koji mogu primiti cisplatinu: protokoli GC ili DDMVAC.[51,52]

Kod odabranih bolesnika dolazi u obzir monokemoterapija gemcitabinom, docetakselom i paklitakselom.[49,58,59]

Indikacije za palijativnu radioterapiju jesu: hematurija koja je posljedica lokalno uznapredovale bolesti (zračenje mokraćnog mjehura s 30 Gy u 10 frakcija, 21 Gy u 7 frakcija ili 8 Gy u jednoj frakciji), liječenje koštanih rasadnica (uz bisfosfonate), moždanih rasad-

nica te rasadnica drugih sijela prema odluci multidisciplinarnog tima.[61]

Palijativna specifična terapija

U bolesnika koji se prezentiraju hematurijom primarni je cilj kontrola krvarenja. Kod slabijeg krvarenja dovoljno je postaviti urinarni kateter, isprati mjehur fiziološkom otopinom i ordinirati infuzije uz diuretike. Obilne makrohematurije mogu nalagati brzu kiruršku intervenciju i transfuziju. Tada intervencije razumijevaju endoskopski kirurški zahvat s elektroresekcijom i elektrokoagulacijom, embolizacijske postupke interventnog radiologa pa sve do žurne cistektomije.[45]

Čest je problem i pojava opstruktivne uropatije praćene propadanjem bubrežne funkcije. Ako bolesnik ne može biti podvrgnut radikalnim i složenim kirurškim zahvatima (operacija primarnog tumora, operacija recidiva ili striktura), mogu se poduzeti tzv. isključenje mokraćnog mjehura i najjednostavniji oblik supravezikalne derivacije urina ureterokutanostomijama. Ne dopušta li stanje bolesnika takav oblik liječenja, mogu se postaviti perkutane nefrostomije.[45]

Simptomatsko i suportivno liječenje savjetuje se u svih bolesnika s uznapredovalim RMM-om jer se radi o skupini bolesnika s početnim, vrlo često lošim općim stanjem, kompromitiranom bubrežnom funkcijom, čestim infekcijama urološkog sustava, lošim nutritivnim statusom i bolima.

Klinička istraživanja

Preporučuje se uključivanje što većeg broja bolesnika s RMM-om u kliničke studije.

Preporuke za kontrolu i praćenje pri proširenoj bolesti

Kod proširene ili lokalno uznapredovale bolesti zbog koje je u tijeku specifično onkološko liječenje potrebni su anamneza, klinički pregled, KKS i osnovne biokemijske pretrage krvi, pregled urina (IIA).

Ovisno o vrsti terapije i kliničkoj procjeni, potrebne su redovite radiološke kontrole svakih 8 – 12 tjedana (preporučuje se CT, iznimno se bolesnici mogu pratiti rendgenogramom ili ultrazvukom). PET-CT moguć je samo prema odluci multidisciplinarnog tima (IIB).

Kod proširene ili lokalno uznapredovale bolesti pri kojoj su iscrpljene sve mogućnosti onkološkog liječenja potrebni su klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage svakih 8 – 12 tjedana. Ostale pretrage provode se prema kliničkoj indikaciji. PET-CT nije indiciran.[8,14,24]

Ostali (neurotelni) tumori mokraćnog mjehura

Najčešće se radi o raku pločastih stanica, adenokarcinomu, sitnostaničnom raku, ali nerijetko se pojavljuju i miješane histologije. Protokoli liječenja koje primjenjujemo u bolesnika s urotelnim rakom mokraćnog mjehura kod ovih su bolesnika ograničene učinkovitosti pa ih liječimo ovisno o histološkom tipu tumora.

Rak pločastih stanica liječi se cistektomijom, radioterapijom, a od citostatika taksanima i 5-fluorouracilom.

Adenokarcinomi se liječe radikalnom ili parcijalnom cistektomijom, a proširena bolest kombinacijom 5-fluorouracila i cisplatine.

Sitnostanični rak mokraćnog mjehura početno se može liječiti kemoterapijom, a zatim radioterapijom ili cistektomijom kao konsolidacijskom terapijom ako se ne radi o proširenoj bolesti.[8,62]

DODATAK 1. Razine dokaza

IA – Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija

IB – Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije

IIA – Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije

IIB – Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa

III – Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika

IV – Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. *Netto GJ.* Molecular biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: Are we there yet? Nat Rev Urol 2012;9:41–51.
3. *Cancer T, Atlas G.* Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;507: 315–22.
4. *Choi W, Porten S, Kim S i sur.* Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. Cancer Cell 2014;25:152–65.
5. *McConkey DJ, Choi W, Shen Y i sur.* A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisp. Eur Urol 2016;69:855–62.
6. *Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T i sur.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1909–20.

7. *Gamulin M, Pavlović Ružić I, Grgić M i sur.* Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenja bolesnika oboljelih od raka mokraćnog mjehura Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Liječ Vjesn 2013;135:292–7.
8. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 1. 2019. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Datum pristupa: 2. 5. 2019.
9. *Brausi M, Collette L, Kurth K i sur.* Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002;41:523–31.
10. *Mariappan P, Zachou A, Grigor KM.* Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. Eur Urol 2010;57:843–9.
11. *Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (ur.).* TNM Classification of Malignant Tumours. Union for International Cancer Control. 8. izd. Oxford, UK: Wiley Blackwell Publications; 2017.
12. *Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM.* The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol 2016;70(1):93–105.
13. *Babjuk M, Böhle A, Burger M i sur.* EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol 2017;71:447–61.
14. *Rink M, Babjuk M, Catto JWF i sur.* Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A critical review of the current literature. Eur Urol 2013;64: 624–38.
15. *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;49:466–75.
16. *Palou-Redorta J, Rouprêt M, Gallagher JR i sur.* The use of immediate postoperative instillations of intravesical chemotherapy after TURBT of NMIBC among European countries. World J Urol 2014;32:525–30.
17. *Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B i sur.* Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: A meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. J. Clin Epidemiol 2000;53:676–80.
18. *Huncharek M, Kupelnick B.* The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: A metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guérin immunotherapy. Am J Clin Oncol 2004;27:522–8.
19. *Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E; FinnBladder Group.* Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol 2009; 56:260–5.
20. *Oddens J, Brausi M, Sylvester R i sur.* Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol 2013;63(3):462–72.
21. *Jäger W, Thomas C, Haag S i sur.* Early vs delayed radical cystectomy for "high-risk" carcinoma not invading bladder muscle: Delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. BJU Int 2011;108(8 Pt 2):E284–8.
22. *May M, Brookman-Amissah S, Roigas J i sur.* Prognostic Accuracy of Individual Uropathologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. Eur Urol 2010;57:850–8.
23. *Gnjidić M, Vojnović Ž, Čonkaš M i sur.* Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a. II. dio: rak bubrega, rak mokraćnog mjehura, rak prostate. Liječ Vjesn 2016;138:167–72.
24. *Bellmunt J, Orsola A, Leow J, Wiegel T, De Santis M, Horwich A.* Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):40–8.
25. *Mariappan P, Zachou A, Grigor KM.* Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. Eur Urol 2010;57:843–9.
26. *Novotny V, Froehner M, May M i sur.* Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. World J Urol 2015;33:1753–61.
27. *Abdollah F, Sun M, Schmitges J i sur.* Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. BJU Int 2012;109:1147–54.
28. *Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G i sur.* Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2002;167:1295–8.
29. *Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP i sur.* International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2013;63:45–57.
30. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.* Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005;48:202–6.
31. *Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration.* Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:1927–34.
32. *Sternberg CN, de Mulder P, Schomagel JH.* Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors. Eur J Cancer 2006;42:50–4.
33. *Dash A, Pettus JA, Herr HW i sur.* A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer 2008;113:2471–7.
34. *Mak RH, Hunt D, Shipley WU i sur.* Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol 2014;32: 3801–9.
35. *Mitin T, Hunt D, Shipley W i sur.* Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-

cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients withe muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomized multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:863–72.

36. *Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU i sur.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. Eur Urol 2012;61:705–11.
37. *James ND, Hussain SA, Hall E i sur.* BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477–88.
38. *Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS i sur.* Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014;66:42–54.
39. *Baumann BC, Bosch WR, Bahl A i sur.* Development and Validation of Consensus Contouring Guidelines for Adjuvant Radiation Therapy for Bladder Cancer After Radical Cystectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:78–86.
40. *Baumann BC, Guzzo TJ, He J i sur.* Bladder cancer patterns of pelvic failure: Implications for adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:363–9.
41. *Chua KL, Kusumawidjaja G, Murgic J, Chua ML.* Adjuvant treatment following radical cystectomy for muscle-invasive urothelial carcinoma and variant histologies: Is there a role for radiotherapy. Esmo Open 2017;1(6):e000123.
42. *Zaghloul MS, Christodouleas JP, Smith A i sur.* Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy. A Randomized phase 2 trial. JAMA Surg 2018:153(1):e174591.
43. *Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M i sur.* Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999; 17:3173–81.
44. *Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L i sur.* Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 2002;95:751–7.
45. *Witjes JA, Compérat E, Cowan NC i sur.* EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Limited Update 2016. Dostupno na: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-Guidelines-2016.pdf.
46. *De Santis M, Bellmunt J, Mead G i sur.* Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin- based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012;30:191–9.
47. *Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE i sur.* IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67–76.
48. *Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH i sur.* Firts line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients eith locally advanced and unresectable or metastatic cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18: 1483–92.
49. *Stadler WM, Kuzel T, Roth B i sur.* Phase 2 study of single agent gemcitabin in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15:3394–8.
50. *Calabrò F, Lorusso V, Rosati G i sur.* Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer 2009;115:2652–9.
51. *Von der Masse H, Hansen SW, Roberts JT i sur.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic cancer: a results of a large, randomized, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068–77.
52. *Sternberg CN, de Mulder P, Schomagel JH i sur.* European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638–46.
53. *Bellmunt J, von der Masse H, Mead GM i sur.* Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 2012;30: 1107–13.
54. *Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ i sur.* KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015–26.
55. *Patel MR, Ellerton JA, Infante JR i sur.* Avelumab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Pooled results from two cohorts of the phase 1b JAVELIN Solid Tumor Trial (abstract). J Clin Oncol 2017;35:(Suppl 6):330.
56. *Powles T, O'Donnell PH, Massard C i sur.* Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (abstract). J Clin Oncol 2017;35: (Suppl 6):286.
57. *Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A i sur.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:312–22.
58. *McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M i sur.* Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997;15:1853–7.
59. *Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M i sur.* Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2001;20:937–40.
60. *Eweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF i sur.* Phase II study of pemetrexed for second line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. J Clin Oncol 2008;24:3451–7.
61. *Jones JA, Lutz ST, Chow E, Johnstone PA.* Palliative Radiotherapy at the End of Life: A Critical Review. CA Cancer J Clin 2014;64:296–310.
62. *Ismaili N.* A rare bladder cancer-small cell carcinoma: review and update. Orphanet J Rare Dis 2011;6:75.

Liječ Vjesn 2019;141:336–342
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-43

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom bubrega

Clinical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of patients with kidney cancer

Tomislav Omrčen[1]✉, Tihana Boraska Jelavić[1], Marijan Šitum[2], Katarina Vilović[3], Krešimir Dolić[4], Dag Zahirović[5], Ira Pavlović Ružić[5], Kristian Krpina[6], Marijana Jazvić[7], Boris Ružić[8], Monika Ulamec[9], Marija Gamulin[10], Milena Gnjidić[10], Željko Kaštelan[11], Marijana Ćorić[12], Ana Marija Alduk[13], Maja Drežnjak Madunić[14], Josipa Jović Zlatović[15], Zvonimir Curić[16], Eduard Vrdoljak[1]

[1] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[2] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[3] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[4] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split
[5] Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[6] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[7] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[8] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[9] Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[10] Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[11] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[12] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[13] Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[14] Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek
[15] Odjel za onkologiju, Opća bolnica Šibenik, Šibenik
[16] Odjel za onkologiju, Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik

Deskriptori
KARCINOM BUBREŽNIH STANICA – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORI BUBREGA – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORSKI STADIJ; NEFREKTOMIA – metode; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba; MULTIMODALNO LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica najčešći je oblik raka bubrega. Klinički je uglavnom asimptomatski, a samo se kod manjeg postotka bolesnika očituje hematurijom, tupom boli i palpabilnom masom u trbuhu. Najčešće se otkrije slučajno tijekom radioloških pregleda zbog nekoga drugog razloga. Dijagnoza raka bubrega potvrđuje se patohistološkim nalazom nakon provedene dijagnostičke obrade. Odluka o liječenju donosi se temeljem kliničke procjene stadija bolesti i drugih čimbenika rizika. Ovisno o tome, mogućnosti liječenja uključuju kirurški zahvat, sustavnu terapiju malim molekulama, imunoterapiju, kemoterapiju u odabranih bolesnika te palijativnu radioterapiju. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute radi standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja i praćenja bolesnika s rakom bubrega u Republici Hrvatskoj.

Descriptors
CARCINOMA, RENAL CELL – diagnosis, pathologyy, therapy; KIDNEY NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASM STAGING; NEPHRECTOMY – methods; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Clear cell cancer is the most common form of kidney cancer. Clinically, it is mostly asymptomatic, and only a small proportion of patients present with hematuria, pain, and palpable abdominal mass. It is most commonly detected incidentally during radiological examinations for other causes. Diagnosis of kidney cancer is confirmed by pathohistological findings after the radiological imaging procedures. The decision on optimal treatment is based on a clinical assessment, stage of the disease and the presence of other risk factors. Depending on this, treatment options include surgical procedure, systemic treatment with small molecules, immunotherapy, chemotherapy in selected patients, and palliative radiotherapy. In the following text clinical guidelines have been presented to standardize procedures and criteria for diagnosing, treating and monitoring kidney cancer patients in the Republic of Croatia.

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom bubrega, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga uroloških društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, https://orcid.org/0000-0002-7656-7877
Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split;
e-mail: tomislavomrcen@yahoo.com

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom bubrega treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa. Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Prema podatcima hrvatskog Registra za rak iz 2018. godine, incidencija raka bubrega u Hrvatskoj iznosi 16,3 na 100.000 stanovnika (u muškaraca 21,4; u žena 11,5). U 2015. godini u Hrvatskoj je od raka bubrega oboljelo 686 osoba (435 muškaraca i 251 žena). Rak bubrega u muškaraca čini 4% (6. sijelo), a u žena 3% (10. sijelo) svih zloćudnih tumora.[1]

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti nakon kirurškog zahvata ili biopsije, a iznimno temeljem citološke punkcije.

Patologija

Oko 90% svih zloćudnih tumora bubrega čini rak bubrežnih stanica (engl. *Renal cell carcinoma* – RCC), a oko 80% RCC-a čini rak svijetlih stanica (engl. *clear cell*).[2]

Patološki opis u bioptičkim uzorcima trebao bi sadržavati: smještaj uzorka, histološki tip, sarkomatoidne i rabdoidne osobitosti, histološki gradus, prisutnost nekroze, prisutnost limfovaskularne invazije, dodatne patološke nalaze.

Patološki opis nakon nefrektomije trebao bi sadržavati: smještaj uzorka, veličinu tumora, histološki tip, sarkomatoidne i rabdoidne osobitosti, histološki gradus, prisutnost nekroze, prisutnost limfovaskularne invazije, proširenost tumora, rubove (perinefritičkoga masnog tkiva, mekog tkiva bubrežnog sinusa, Gerotine fascije, renalne vene i uretera, a za parcijalnu nefrektomiju bubrežnog parenhima i kapsule), regionalne limfne čvorove i dodatne patološke nalaze.[3–9]

Sarkomatoidna i rabdoidna svojstva tumora karakteristična su za bolest visokoga gradusa i mogu se javiti u bilo kojem histološkom tipu karcinoma bubrežnih stanica. Pri stupnjevanju primjenjuje se sustav SZO/ISUP-a (*International Society of Urological Pathology*) koji je testiran na svjetlostaničnom i papilarnom karcinomu bubrega.[9]

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

Dijagnostička obrada mora sadržavati: anamnezu i klinički pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi (među ostalim serumski kalcij, AST, ALT, bilirubin, laktat dehidrogenazu, serumski kreatinin, ureju, alkalnu fosfatazu), analizu urina, CT trbuha i zdjelice s kontrastnim sredstvom, MR trbuha (ako sumnjamo na infiltraciju donje šuplje vene; umjesto CT-a pri alergiji na kontrastno sredstvo), RDG srca i pluća / CT prsišta, biopsiju suspektne lezije ili citološku punkciju (za potvrdu dijagnoze), citologiju urina i ureteroskopiju (pri sumnji na urotelni tumor). Prema kliničkoj indikaciji (postojanje koštanih simptoma, povišena vrijednost alkalne fosfataze, neurološki simptomi), potrebno je napraviti i scintigrafiju skeleta, CT ili MRI mozga (ili druge odgovarajuće dijagnostičke testove pri sumnji na metastatsku bolest u mozgu) (III).[10]

Stadiji bolesti

Određivanje stadija bolesti provedeno je prema 8. izdanju TNM-klasifikacije iz 2016. godine.[11] Na tablici 1. prikazano je 8. izdanje TNM-klasifikacije raka bubrega.

Plan liječenja

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim na temelju pažljive kliničke procjene rizika s obzirom na stadij bolesti, bolesnikovu dob, histološki tip tumora i stupanj zloćudnosti te sijelo metastatske bolesti, a u skladu s kriterijima MSKCC-a (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) i IMDC-a (*International Metastatic RCC Database Consortium*).[10,12,13]

Liječenje bolesnika s lokaliziranim tumorom (stadiji I. – III.)

Kirurški pristup uključuje radikalnu nefrektomiju i poštedni kirurški zahvat – parcijalnu nefrektomiju (engl. *Nephron-sparing surgery* – NSS). Oba pristupa imaju svoje prednosti i rizike koji moraju uravnotežiti dugotrajnu bubrežnu funkciju i očekivano preživljenje bolesnika.

Radikalna nefrektomija uključuje perifascijalnu resekciju bubrega, resekciju perirenalnoga masnog tkiva, regionalnih limfnih čvorova (dijagnostički postupak radi točnog određivanja TNM-stupnja) i istostrane nadbubrežne žlijezde (samo pri velikom tumoru na gornjem polu bubrega i ako CT opisuje promijenjen izgled nadbubrežne žlijezde). Radikalni kirurški zahvat preporučuje se kod širenja tumora na donju šuplju venu. Resekcija limfnih čvorova nije terapijska metoda, nego prognostička (velik postotak bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima dobiva relaps bolesti s udaljenim rasadnicama bez obzira na limfadenektomiju). Radikalna nefrektomija može biti otvorena ili laparoskopska (konvencionalna ili potpomognuta robotom). Sva tri pristupa imaju jednake stope preživljenja vezanoga za rak (engl. *cancer free survival*) (IA).[14,15]

Parcijalnu nefrektomiju treba provoditi u odabranih bolesnika s bilateralnim tumorima, onih s nasljednim

Tablica 1. TNM-klasifikacija raka bubrega
Table 1. TNM classification of kidney cancer

Deskriptori T, N i M 8. izdanja TNM-klasifikacije raka bubrega */T, N, M descriptors of TNM classification of kidney cancer*			
Primarni tumor (T)/*Primary tumour (T)*			
TX – primarni se tumor ne može procijeniti */Primary tumour cannot be assessed*			
T0 – nema dokaza o postojanju primarnog tumora */No evidence of primary tumour*			
T1 – tumor veličine do 7 cm, ograničen na bubreg */Tumour < 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney*			
T1a – tumor veličine do 4 cm, ograničen na bubreg */Tumour < 4 cm or less*			
T1b – tumor veličine od 4 do 7 cm, ograničen na bubreg */Tumour > 4 cm but < 7 cm*			
T2 – tumor veći od 7 cm, ograničen na bubreg */Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney*			
T2a – tumor veličine od 7 do 10 cm, ograničen na bubreg */Tumour > 7 cm but < 10 cm*			
T2b – tumor veći od 10 cm, ograničen na bubreg */Tumours > 10 cm, limited to the kidney*			
T3 – tumor se širi u velike glavne vene ili perirenalno tkivo, ali ne u istostranu nadbubrežnu žlijezdu niti izvan Gerotine ovojnice */Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia*			
T3a – tumor zahvaća bubrežnu venu ili njezine segmentalne ogranke i/ili infitrira sustav bubrežnih vrčeva i zdjelice i/ili zahvaća perirenalno tkivo i/ili mast bubrežnog sinusa, ali se ne širi izvan Gerotine ovojnice */Tumour extends into the renal vein or its segmental branches, or tumour invades the pelvicalyceal system or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic fat), but not beyond Gerota fascia*			
T3b – tumor zahvaća šuplju venu ispod ošita */Tumour extends into the vena cava below diaphragm*			
T3c – tumor zahvaća šuplju venu iznad ošita ili zahvaća njezinu stijenku */Tumour extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava*			
T4 – tumor se širi izvan Gerotine ovojnice, uključujući istostranu nadbubrežnu žlijezdu. */Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)*			
Regionalni limfni čvorovi (N)/*Regional Lymph Nodes (N)*			
NX – regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti */Regional lymph nodes cannot be assessed*			
N0 – nema rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima */No regional lymph node metastasis*			
N1 – rasadnice u regionalnim limfnim čvorovima */Metastasis in regional lymph node(s)*			
Udaljene rasadnice (M)/*Distant Metastasis (M)*			
M0 – nema udaljenih rasadnica/*No distant metastasis*			
M1 – udaljene rasadnice/*Distant metastasis*			
Stadiji raka bubrega prema TNM-deskriptorima */Stages of kidney cancer according to TNM descriptors*			
Stadij I./*Stage I*	T1	N0	M0
Stadij II./*Stage II*	T2	N0	M0
Stadij III./*Stage III*	T3	N0	M0
	T1 – 3	N1	M0
Stadij IV./*Stage IV*	T4	bilo koji N/*Any N*	M0
	Bilo koji T/*Any T*	bilo koji N/*Any N*	M1

tumorima bubrega, bolesnika s jednim bubregom, kod neadekvatne funkcije drugog bubrega i u bolesnika s malim unilateralnim tumorima (tumori T1a i T1b).[10,40–45] Parcijalna nefrektomija može se izvesti otvorenim zahvatom ili laparoskopskim (konvencionalnim ili potpomognutim robotom) s usporedivim ishodom (IA).[14,15]

Ablativne metode (radiofrekventna ablacija, krioablacija, mikrovalna ablacija) mogu se primijeniti u odabranih bolesnika s tumorima T1a (pri izraženim komorbiditetima, solitarnom bubregu, oštećenoj bubrežnoj funkciji, multiplim malim tumorima bubrega) (III).[10]

Adjuvantno liječenje lokaliziranoga svjetlostaničnog raka bubrega visokog rizika

Za većinu bolesnika s lokaliziranim i radikalno operiranim rakom bubrega adjuvantno liječenje nije indicirano. Adjuvantno liječenje sunitinibom tijekom godine dana može se razmatrati kod bolesnika sa svjetlostaničnim rakom bubrega gradusa 3 ili 4, III. stadija (IIB).[16]

Liječenje bolesnika s uznapredovalim i metastatskim rakom bubrega (IV. stadij)

Procjena rizika

Prognostički modeli razvijeni su da bi se kombinacijom neovisnih prognostičkih čimbenika definirale rizične skupine bolesnika i preživljenje bolesnika s metastatskom bolešću.

Najčešće se rabi model koji se razvio u *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* u New Yorku, SAD, u vrijeme kliničkih studija liječenja metastatskog raka bubrega interferonom alfa. Prognostički čimbenici ovog modela jesu:

1. vrijeme od dijagnoze do početka liječenja kraće od 12 mjeseci,
2. Karnofskyjev indeks niži od 80%,
3. serumska laktat dehidrogenaza (LDH) viša 1,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti,
4. korigirana vrijednost serumskog kalcija viša od gornje granice normalne vrijednosti,
5. serumski hemoglobin niži od donje granice normalne vrijednosti.

Bolesnici bez negativnoga prognostičkog čimbenika spadaju u povoljnu prognostičku skupinu, oni s 1 do 2 čimbenika u srednju (intermedijarnu), a oni s 3 do 5 čimbenika u nepovoljnu (lošu) prognostičku skupinu.[12]

Drugi prognostički model nastao je analizom populacije bolesnika s metastatskim rakom bubrega koji su liječeni ciljanom terapijom usmjerenom prema vazoendotelnom čimbeniku rasta (VEGF), a zove se IMDC ili Hengov model. Taj model uključuje ove negativne prognostičke čimbenike:

1. vrijeme od dijagnoze do početka liječenja kraće od 12 mjeseci,
2. Karnofskyjev indeks niži od 80%,
3. korigirana vrijednost serumskog kalcija viša od gornje granice normalne vrijednosti,
4. serumski hemoglobin niži od donje granice normalne vrijednosti,
5. vrijednost neutrofila viša od gornje granice normalne vrijednosti,
6. vrijednost trombocita viša od gornje granice normalne vrijednosti.

I prema ovomu modelu, bolesnici se dijele u tri skupine, ovisno o broju zastupljenih čimbenika rizika: povoljna skupina (bez čimbenika rizika), srednja (intermedijarna) skupina (1 – 2 čimbenika rizika), nepovoljna (loša) skupina (3 ili više čimbenika rizika).[13]

Kirurški zahvat (nefrektomija s metastazektomijom ili bez nje, metastazektomija) indiciran je kod bolesnika u IV. stadiju bolesti u ovim situacijama: inicijalno oligometastatska bolest (nefrektomija uz metastazektomiju), razvoj oligometastatske bolesti nakon nefrektomije i dugog razdoblja bez bolesti (metastazektomija), kirurški resektabilan primarni tumor s multiplim rasadnicama (citoreduktivna nefrektomija u odabranih bolesnika povoljne prognostičke skupine) prije sustavnog liječenja, palijativna nefrektomija (kod bolesnika s metastatskom bolešću koji se prezentiraju hematurijom ili drugim simptomima vezanima za primarni tumor), potencijalno resektabilna sijela rasadnica (IIA).[17–19]

Palijativna radioterapija važna je komplementarna metoda liječenja koja je indicirana pri liječenju ponajprije koštanih ili moždanih rasadnica te rasadnica drugih sijela prema odluci multidisciplinarnog tima.[20,21] Ovdje se želi naglasiti važnost cjelokupne kontrole bolesti. Naime, ako je bolest znatnim dijelom pod kontrolom (regresija ili stacionarno stanje), a jedno je ili nekoliko sijela u progresiji, vrijedi pokušati primijeniti radioterapiju ili kiruršku resekciju, radi postizanja maksimalne kontrole bolesti.[10]

Aktivno praćenje odabranih, asimptomatskih bolesnika s metastatskim, indolentnim predominantno svjetlostaničnim karcinomom bubrega

Dio bolesnika s uznapredovalim rakom bubrega pokazuje indolentni tijek bolesti pa bi aktivno praćenje moglo biti početni pristup toj skupini bolesnika (IIC).[22]

Sustavno liječenje bolesnika s metastatskim predominantno svjetlostaničnim karcinomom bubrega

Prva linija liječenja uključuje: sunitinib, pazopanib, bevacizumab s interferonom alfa, temsirolimus, kabozantinib, nivolumab s ipilimumabom, interleukin 2.[23–29]

Druga i kasnije linije liječenja uključuju: nivolumab, kabozantinib, everolimus s lenvatinibom, aksitinib, everolimus, sorafenib.[30–35]

Sustavno liječenje bolesnika s metastatskim nesvjetlostaničnim karcinomom bubrega

Liječenje papilarnog karcinoma uključuje: sunitinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, aksitinib.[36–40]

U liječenju tumora sa sarkomatoidnim osobitostima primjenjuje se kemoterapija koja uključuje kombinaciju gemcitabina i doksorubicina.[41,42]

Pri liječenju karcinoma sabirnih kanalića (Bellinijev tumor) primjenjuje se kemoterapija koja uključuje gemcitabin s cisplatinom ili gemcitabin s karboplatinom.[43]

Na tablici 2. prikazan je algoritam sustavnog liječenja metastatskog (inoperabilnog) raka bubrega prema linijama liječenja, prognostičkim skupinama, histološkim podtipovima i razini dokaza.

Kod bolesnika s koštanim rasadnicama treba razmotriti liječenje ciljanom terapijom usmjerenom prema kostima (zoledronična kiselina ili denosumab) (IIA).[44,45]

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon kirurškog liječenja tumora stadija I. – III. cilj je praćenja pacijenata pravodobno otkrivanje povrata bolesti (lokalnog ili udaljenoga).

U stadiju T1a – T1b, osim anamneze i kliničkog pregleda, preporučuju se hematološke i biokemijske pretrage krvi svakih 6 mjeseci u prve 2 godine, a zatim jedanput na godinu do 5. godine od zahvata. CT trbuha i zdjelice ili MR trbuha, s kontrastom ili bez njega, ili UZ trbuha preporučuju se u prvoj godini 3 – 12 mjeseci poslije kirurškog zahvata, a zatim jedanput na godinu do 3. godine od kirurškog zahvata (posebice nakon parcijalne nefrektomije).

RDG srca i pluća ili CT prsišta preporučuju se jedanput na godinu do 3. godine nakon kirurškog zahvata, a zatim prema kliničkim indikacijama.

Scintigrafija skeleta preporučuje se samo pri pojavi simptoma koštanog sustava i/ili patoloških laboratorijskih nalaza (povišena alkalna fosfataza, hiperkalcemija).

Druge kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage rade se prema kliničkoj indikaciji (IIB).[10]

U stadijima II. – III. preporučuju se, osim anamneze i kliničkog pregleda, hematološke i biokemijske pretrage krvi svaka 3 do 6 mjeseci u prve 3 godine, a zatim jedanput na godinu do 5. godine od kirurškog zahvata. Nastavak praćenja prepušta se odluci liječnika-onkologa.

Tablica 2. Algoritam sustavnog liječenja metastatskog (inoperabilnog) raka bubrega prema linijama liječenja, prognostičkim skupinama, histološkim podtipovima i razini dokaza

Table 2. An algorithm for the systematic treatment of metastatic (inoperable) kidney cancer according to treatment lines, prognostic groups, histological subtypes, and level of evidence

Histologija/*Histology*	Stupanj rizika/*Risk group*	Terapija/*Therapy*
Svjetlostanični karcinomi /*Clear cell carcinoma*		
Prva linija/*First line*	**Niski rizik/*Low risk***	sunitinib ili/*or* pazopanib ili/*or* bevacizumab + interferon alfa/*alpha* (IA) IL-2 kod odabranih bolesnika (plućne rasadnice i CA 9 +*) (IIA) /*IL2 in selected patients (lung metastases and CA9 +*) (II,A)*
	Srednji rizik /*Intermediate risk*	kabozantinib /*cabozantinib* (IIA) nivolumab + ipilimumab (IA) sunitinib ili/*or* pazopanib (IA) bevacizumab + interferon alfa/*alpha* (IA)
	Visoki rizik/*High risk*	kabozantinib /*cabozantinib* (IIA) nivolumab + ipilimumab (IA) temsirolimus (IIA) sunitinib (IIB) ili/*or* pazopanib (III)
Druga i ostale linije /*Second and other lines*	**Nakon rezistencije na male molekule** /*After small molecule resistance*	nivolumab ili/*or* kabozantinib /*cabozantinib* (IA) everolimus + lenvatinib (IIA) aksitinib/*axitinib* ili/*or* everolimus (IIB) ako prethodni nisu dostupni /*everolimus (IIB) unless the former are unavailable* sorafenib (III)
Nesvjetlostanični karcinomi /*Non-clear cell carcinoma*	**Svi rizici/*All risks***	temsirolimus (IB – IIA) ili/*or* sunitinib ili/*or* pazopanib ili/*or* everolimus ili/*or* aksitinib/*axitinib* (IIA)
Tumor sa sarkomatoidnim osobitostima /*Tumors with sarcomatoid features*	**Svi rizici/*All risks***	gemcitabin + doksorubicin/*gemcitabine + doxorubicin* (IIB)
Karcinom sabirnih kanalića /*Cancer of collecting ducts*		gemcitabin + cisplatina/*gemcitabine + cisplatin* gemcitabin + karboplatina/*gemcitabine + carboplatin* (III)

*CA 9 – karboanhidraza 9/*carbonic anhydrase 9*

CT prsišta i CT trbuha i zdjelice ili MR trbuha, s kontrastom ili bez njega, ili UZ trbuha preporučuju se 3 – 6 mjeseci nakon kirurškog zahvata, zatim svakih 6 mjeseci do 3. godine od zahvata, a poslije jedanput na godinu do 5. godine od kirurškog zahvata uz napomenu da UZ trbuha ima nižu razinu preporuka (IIB).[10]

U IV. stadiju, osim anamneze i kliničkog pregleda, preporučuju se hematološke i biokemijske pretrage krvi tijekom sustavnog liječenja (svaka 4 do 6 tjedana i/ili prema odluci liječnika-onkologa odnosno prema indikaciji) ovisno o vrsti primijenjenoga sustavnog liječenja kako bi se evaluirala njegova eventualna toksičnost. Radiološke metode (CT prsišta i CT ili MR trbuha i male zdjelice) moraju se obaviti prije početka sustavnog liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca ili prema odluci liječnika-onkologa odnosno prema indikaciji, ovisno o vrsti primijenjenog sustavnog liječenja da bi se evaluirao odgovor na nj. MR ili CT mozga i scintigrafija kostiju indicirani su pri simptomima koji upućuju na diseminaciju osnovne bolesti u mozak ili kosti (IIB).[10]

DODATAK 1. Razine dokaza

IA – Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija

IB – Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije

IIA – Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije

IIB – Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa

III – Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika

IV – Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

LITERATURA

1. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2015.* Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. *Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL i sur.* Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol 2010;183(4):1309–15.
3. *Klatte T, Patard JJ, Goel RH i sur.* Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. J Urol 2007;178(1):35–40.
4. *Lam JS, Klatte T, Patard JJ i sur.* Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. Eur Urol 2007;52(1):155–62.
5. *Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C.* Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. Cancer 2002;94(10):2590–5.
6. *Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA i sur.* Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. J Urol 2007;178(2):425–8.
7. *Lam JS, Shvarts O, Said JW i sur.* Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. Cancer 2005;103(12): 2517–25.
8. *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer 2004;101:1545–51.
9. *Humphrey PA, Moch H, Reuter VE i sur.* World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016, str. 12–76.
10. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. 2018. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. Pristup: 15. 8. 2019.
11. *Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (ur.).* TNM Classification of Malignant Tumours. 8. izd. Oxford, UK: Wiley-Blackwell Publications; 2016.
12. *Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M.* Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20(1):289–96.
13. *Heng DY, Xie W, Regan MM i sur.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794–9.
14. *Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P.* Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. BJU Int 2006;97(5):939–45.
15. *Zini L, Perrotte P, Capitanio U i sur.* Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. Cancer 2009;115(7):1465–71.
16. *Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ i sur.* Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. Eur Urol 2018;73(1):62–8.
17. *Mejean A, Ravaud A, Thezenas S i sur.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;379 (5):417–27.
18. *Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004;171 (3):1071–6.
19. *Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC.* The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. Int J Urol 2009;16(3):227–33.
20. *Fosså SD, Kjølseth I, Lund G.* Radiotherapy of metastases from renal cancer. Eur Urol 1982;8:340–2.
21. *Lipton A, Zheng M, Seaman J.* Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 2003;98:962–9.
22. *Rini BI, Dorff TB, Elson P i sur.* Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17(9):1317–24.
23. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i sur.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115–24.
24. *Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J i sur.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061–8.
25. *Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P i sur.* AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103–11.
26. *Hudes G, Carducci M, Tomczak P i sur.* Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–81.
27. *Choueiri TK, Hessel C, Halabi S i sur.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer 2018;94: 115–25.
28. *Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF i sur.* CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;378 (14):1277–90.
29. *McDermott DF, Regan MM, Clark JI i sur.* Randomised phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:133–41.
30. *Escudier B, Sharma P, McDermott DF i sur.* CheckMate 025 investigators. CheckMate 025 Randomised Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2017;72(6):962–71.
31. *Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK.* Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer 2018;118(9):1176–8.
32. *Motzer RJ, Hutson TE, Glen H i sur.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell

carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473–82.
33. *Cella D, Escudier B, Rini B i sur.* Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. Br J Cancer 2013;108(8):1571–8.
34. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i sur.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372 (9637):449–56.
35. *Escudier B, Eisen T, Stadler WM i sur.* Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009;27(20):3312–8.
36. *Choueiri TK, Plantade A, Elson P i sur.* Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2008;26(1):127–31.
37. *Buti S, Bersanelli M, Maines F i sur.* First-Line PAzopanib in NOn-clear-cell Renal cArcinoMA: The Italian Retrospective Multicenter PANORAMA Study. Clin Genitourin Cancer 2017;15(4):e609–14.
38. *Dutcher JP, de Souza P, McDermott D i sur.* Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. Med Oncol 2009;26:202–9.
39. *Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T i sur.* Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase II trial. Lancet Oncol 2016;17:378–88.
40. *Park I, Lee SH, Lee JL.* A multicentric phase II trial of axitinib in patient with reccurent or metastatic non-clear cell renal cell carcinoma who had failed prior treatment with temsirolimus. Clin Genitourin Cancer 2018;16:e997–1002.
41. *Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M i sur.* A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Med Oncol 2012;29(2): 761–7.
42. *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer 2004;101:1545–51.
43. *Oudard S, Banu E, Vieillefond A i sur.; GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales).* Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. J Urol 2007;177 (5):1698–702.
44. *Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS i sur.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer 2004;100:2613–21.
45. *Henry DH, Costa L, Goldwasser F i sur.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1125–32.

Vijest | News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

Za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2019. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije **do 1. ožujka 2020. godine, s ispunjenim Upitnikom za predlaganje odličja za svakoga predloženog člana**.

Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 128. godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora u lipnju 2020. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web- stranici HLZ-a: www.hlz.hr

Liječ Vjesn 2019;141:343–351
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-44

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom testisa

Clinical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of patients with testicular cancer

Marija Gamulin[1]✉, Stela Bulimbašić[2], Marijana Jazvić[3], Nikola Knežević[4], Milena Gnjidić[1], Tihana Boraska Jelavić[5], Tomislav Omrčen[5], Valdi Pešutić Pisac[6], Marijan Šitum[7], Ana Marija Alduk[8], Maja Drežnjak Madunić[9], Damir Miletić[10], Mislav Čonkaš[11], Tomislav Sorić[12]

[1] Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice
[4] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[6] Klinički zavod za patologiju sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[7] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[8] Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[9] Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet J. J. Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek
[10] Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[11] Odjel za opću internu medicinu, gastroenterologiju, internističku onkologiju i hematologiju, Županijska bolnica Čakovec
[12] Opća bolnica Zadar

Deskriptori
TUMORI TESTISA – dijagnoza, liječenje, patologija; SEMINOM – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORI ZAMETNIH STANICA – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORSKI STADIJ; ORHIEKTOMIJA; RADIOTERAPIJA; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba; MULTIMODALNO LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Rak testisa najčešći je solidni tumor u muškaraca u dobi od 15. do 34. godine. Incidencija raka testisa u svijetu udvostručena je u posljednjih 40 godina. Tumori zametnih stanica čine 95% svih tumora testisa, a podijeljeni su u dva osnovna histološka tipa: seminomi i neseminomi. Osobito značenje daje im velik postotak izlječivosti i u diseminiranoj fazi bolesti. Tom je uspjehu najviše pridonijela kemoterapija, ali kirurgija je i dalje neizostavan dio uspješnog liječenja. U znatnog dijela bolesnika danas se nastoji odrediti terapijski minimum kojim se izbjegava niz nuspojava, a dovodi do jednakog uspjeha kao i donedavno agresivniji terapijski pristup. U tekstu koji slijedi iznesene su kliničke upute radi standardizacije dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s tumorima zametnih stanica testisa u Republici Hrvatskoj.

Descriptors
TESTICULAR NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; SEMINOMA – diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASMS, GERM CELL AND EMBRYONAL – diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASM STAGING; ORCHIECTOMY; RADIOTHERAPY; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Testicular tumors are the most common solid tumors in men between age 15- 34 years. The worldwide incidence of these tumors has doubled in the past 40 years. Germ cell tumors comprise 95% of malignant tumors arising in the testes and they are classified as seminoma and nonseminoma. Testicular cancer has high cure rates even in disseminated stage of disease. The chemotherapy mostly contributed to these results, but surgery is an unavoidable part of this success. In significant number of these patients treatment algorithms today have intention to offer the same cure rates with minimally aggressive therapy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize procedures and criteria for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with testicular cancer in the Republic of Croatia.

Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom testisa treba donijeti multidisciplinarni tim (MDT) koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa. Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom testisa, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga uroloških društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

Incidencija

Prema posljednjim podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, incidencija raka testisa u 2015. godini u Hrvatskoj iznosila je 8,1 na 100.000 muškaraca, odnosno ukupno 164 nova bolesnika.[1]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Marija Gamulin,
Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-mail: mgamulin8@gmail.com

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

Dijagnoza

Nakon anamneze i fizikalnog pregleda sumnjive tumorske tvorbe testisa potrebno je obaviti ultrazvuk (UZ) skrotuma te određivanje tumorskih biljega iz krvi (AFP, β-HCG, LDH). Minimalne su razlike u preporučenoj dijagnostičkoj obradi za oboljele od seminoma i neseminoma. Prije odluke o terapijskim mogućnostima, valja razmotriti zamrzavanje sjemena, posebice kod bolesnika sa solitarnim testisom i ako je drugi testis atrofičan.

Kod svake promjene strukture testisa utvrđene pipanjem ili ultrazvučnim pregledom, pogotovo uz povišene vrijednosti tumorskih biljega, potrebna je i histološka potvrda tumora. Za UZ skrotuma preporučuje se rabiti obojeni dopler služeći se frekvencijom > 10 MHz (VA).[2,3]

Patohistološka potvrda dobiva se nakon radikalnoga kirurškog zahvata, ingvinalne orhidektomije, koja je dijagnostička i terapijska metoda. Biopsiju kontralateralnog testisa u vrijeme orhidektomije mora razmotriti MDT kod bolesnika koji imaju rizične čimbenike za drugi primarni rak u preostalom testisu (primjerice, dob mlađa od 40 godina uz prisutnost malog atrofičnog testisa i uz dokazanu mikrolitijazu na ultrazvuku testisa) (IIIA). Ako je potrebno razlikovati testikularnu tvorbu od ekstratestikularne tvorbe koju se ne može razlikovati ultrazvukom, preporučuje se MR skrotuma.[3]

Pri određivanju stadija bolesti metoda izbora jest CT prsnog koša, trbuha i zdjelice. Veličina rasadnica trebala bi se opisivati u tri dimenzije. CT s kontrastom preporučuje se kod svih bolesnika za određivanje proširenosti bolesti prije orhidektomije (IIIA).[2,3] Ako je nalaz tumorskih biljega negativan uz granično povećane limfne čvorove, preporučuje se ponoviti CT s kontrastom u roku od 6 do 8 tjedana (VB).

CT prsnog koša trebalo bi snimiti kod bolesnika s neseminomskim tumorima, a u bolesnika sa seminomom samo ako CT trbuha pokaže infradijafragmalne metastatske promjene ili je nalaz RDG-a prsnog koša nedorečen. MR se rabi pri određivanju stadija bolesti samo ako je CT nalaz nedorečen ili je bolesnik alergičan na kontrast.

MR mozga (ili CT mozga s kontrastom) preporučuju se u bolesnika sa simptomima ili kod bolesnika s veoma proširenom bolesti i visokom razinom β-HCG-a (> 5000 IU/L) (IVA).[2,3] Kriterij za MR mozga može biti i vrijednost AFP-a >10.000 ng/mL. Scintigrafija kostiju radi se samo pri kliničkoj indikaciji nejasnih boli u kostima ili ako se na CT-u prsnog koša, trbuha i zdjelice opišu koštane rasadnice.

FDG-PET-CT ne preporučuje se u postavljanju dijagnoze, osobito pri povišenim vrijednostima tumorskih biljega uz negativan nalaz CT-a s kontrastom (VC).[2,3]

Osnovne hematološke i biokemijske laboratorijske pretrage te određivanje tumorskih biljega (AFP, β-HCG, LDH) valja ponoviti najranije 7 dana nakon orhidektomije.

Poslije provedene terapije uz tumorske biljege i rutinsku laboratorijsku dijagnostiku primarna je dijagnostika CT. Ako postoji rizik od povećanog zračenja, može se pri praćenju bolesnika rabiti MR kao alternativa nalazu CT-a za područje trbuha i zdjelice (IIIA). FDG-PET-CT koristan je kod bolesnika sa seminomom testisa najranije 8 tjedana nakon liječenja kemoterapijom (IIIB).[3]

Patologija

Patohistološki opis treba sadržavati:

1) makroskopski nalaz – veličina testisa, maksimalna veličina tumora, makroskopski pregled epididimisa, funikulusa spermatikusa i tunike vaginalis,

2) mikroskopski nalaz – histološki tip tumora (seminom, neseminom), postotak zastupljenosti pojedine podvrste tumora zametnih stanica, postotak nekroze, postojanje ili odsutnost limfovaskularne invazije, invazije u rete testis, epididimis, funikulus spermatikus, tuniku vaginalis i tuniku albugineju; potrebno je definirati status resekcijskih rubova (funikulus spermatikus) te postojanje ili odsutnost intratubularne neoplazije germinativnih stanica (*carcinoma in situ*),

3) pT-kategoriju prema TNM-klasifikaciji,

4) imunohistokemijsku analizu.

Od siječnja 2018. u svjetske je smjernice implementirana nova patohistološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), objavljena 2016. godine (8. izdanje) (IIIA).[2,4]

Smatra se da je 30 bolesnika s rakom testisa na godinu minimalan broj koji bi svaki patolog morao dijagnosticirati (IIIA).[3]

Određivanje stadija bolesti i prognostički čimbenici

Stadiji bolesti određuju se prema TNM-klasifikaciji Američkoga združenog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer* – AJCC), i to prema njezinoj najnovijoj verziji iz 2017. godine. Za rak testisa TNM-sustavu dodana je kategorija S koja se temelji na vrijednostima postorhidektomijskih tumorskih biljega (tablica 1.).[2]

Radi određivanja prognoze bolesti i plana liječenja metastatska bolest raka testisa dodatno se dijeli u 3 prognostičke skupine, ovisno o nalazu postorhidektomijskih tumorskih biljega, lokalizaciji primarnog tumora i prisutnosti/odsutnosti neplućnih rasadnica. Prema međunarodnom konsenzusu za tumore zametnih stanica, ta klasifikacija svrstava bolesnike u skupine s niskim, srednjim i visokim rizikom, a prikazana je na tablici 2.[2,5]

Tablica 1. TNM-klasifikacija i stadiji bolesti prema AJCC-u (8. izdanje, 2017. godine)
Table 1. TNM clasiffication and stage of disease according AJCC 8th edition 2016.

Definicija primarnog tumora (T)/*Definition of primary tumor (T):*
Klinički T (cT)/*Clinical T (cT):*
cTX – primarni se tumor ne može odrediti/*primary tumor can not be determined*
cT0 – bez dokaza o primarnom tumoru/*without evidence of primary tumor*
cTis – neoplazija germinativnih stanica *in situ/neoplasia of germinative cells in situ*
cT4 – tumor zahvaća skrotum s limfovaskularnom invazijom ili bez nje/*tumor invades scrotum with or without vascular / lymphatic invasion*
Napomena: osim Tis potvrđenog biopsijom i T4, ekstenzija primarnog tumora klasificira se radikalnom orhidektomijom. TX se može iskoristiti za druge kategorije radi kliničkog stupnjevanja./*Note: In addition to Tis confirmed by biopsy and T4, the extension of the primary tumor is classified by radical orhidectomy. TX can be used for other categories for clinical staging.*
Patološki T (pT)/*Pathological T (pT):*
pTX – primarni se tumor ne može odrediti/*primary tumor can not be determined*
pT0 – bez dokaza o primarnom tumoru/*without evidence of primary tumor*
pTis – neoplazija germinativnih stanica *in situ/neoplasia of germinative cells in situ*
pT1 – tumor ograničen na testis (uključujući invaziju u rete testis) bez limfovaskularne invazije
/*tumor limited to the testis (including the invasion of the net testis) without lympho-vascular invasion*
pT1a – tumor manji od 3 cm u najvećem promjeru/*tumor smaller than 3 cm in the largest diameter*
pT1b* – tumor veći ili jednak 3 cm u najvećem promjeru/*tumor greater than or equal to 3 cm in the largest diameter*
pT2 – tumor ograničen na testis (uključujući invaziju u rete testis) s limfovaskularnom invazijom
/*tumor limited to the testis (including the invasion of the net testis) with the lymphovascular invasion*
ili/or
tumor invadira hilarno meko tkivo ili epididimis ili penetrira visceralni mezotelni sloj pokrivajući vanjsku površinu tunike albugineje s limfovaskularnom invazijom ili bez nje/*tumor invades hilar soft tissue or epididymis or penetrates the visceral mesothelial layer covering the outer surface of the tunica albuginea tunic with or without the lymphovascular invasion*
pT3 – tumor izravno invadira sjemenovod s limfovaskularnom invazijom ili bez nje
/*tumor directly invades the semductus deferens with or without the lymphovascular invasion*
pT4 – tumor invadira skrotum s limfovaskularnom invazijom ili bez nje/*tumor invades scrotum with or without lymphovascular invasion*

Definicija regionalnih limfnih čvorova (N)/*Definition of regional lymph nodes (N)*:
Klinički N (cN)/*Clinical N (cN)*:
cNX – postojanje rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti
/*existence of metastases in regional lymph nodes can not be determined*
cN0 – bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima/*without metastases in regional lymph nodes*
cN1 – rasadnica u jednom ili više limfnih čvorova pojedinačne veličine manje ili jednake 2 cm u najvećem promjeru
/*metastases in one or more lymph nodes of a single size of less than or equal to 2 cm in the largest diameter*
cN2 – rasadnica u jednom ili više limfnih čvorova pojedinačne veličine od 2 do 5 cm u najvećem promjeru
/*metastases in one or more lymph nodes of a single size of 2 to 5 cm in the largest diameter*
cN3 – rasadnice u limfnim čvorovima veće od 5 cm u najvećem promjeru/*metastases in lymph nodes larger than 5 cm in the largest diameter*
Patološki N (pN)/*Pathological N (pN)*:
pNx – postojanje rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti
/*the existence of metastases in regional lymph nodes can not be determined*
pN0 – bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima/*without metastases in regional lymph nodes*
pN1 – rasadnica u limfnom čvoru pojedinačne veličine manje ili jednake 2 cm u najvećem promjeru i 5 ili manje pozitivnih čvorova, ne većih od 2 cm u najvećem promjeru/*metastases in the lymph node of an individual size of less than or equal to 2 cm in the largest diameter, and 5 or less positive nodes, not greater than 2 cm in the largest diameter*
pN2 – rasadnica (metastaza) u limfnom čvoru pojedinačne veličine od 2 do 5 cm u najvećem promjeru ili više od 5 pozitivnih čvorova, ne većih od 5 cm u najvećem promjeru ili znakovi ekstranodalne ekstenzije tumora/*metastases in the lymph node of an individual size of 2 to 5 cm in the largest diameter, or more than 5 positive knots, not greater than 5 cm in the largest diameter; or signs of extranodal tumor extension*
pN3 – rasadnice u limfnim čvorovima veće od 5 cm u najvećem promjeru/*metastases in lymph nodes larger than 5 cm in the largest diameter*

Definicija udaljenih rasadnica (M)/*The Definition of Distant Metastases (M)*:
M0 – bez udaljenih rasadnica/*without distatnt metastases*
M1 – udaljene rasadnice/*distant metastases*
M1a – rasadnice u neretroperitonealne limfne čvorove ili pluća/*metastases in non-retroperitoneal lymph nodes or lungs*
M1b – neplućne visceralne rasadnice/*non-pulmonal visceral metastase*

Definicija serumskih biljega (S)/*Definition of serum markers (S)*:
SX – testovi za određivanje vrijednosti serumskih biljega nisu dostupni ili nisu učinjeni
/*serum marker serum tests are not available or not performed*
S0 – vrijednosti serumskih biljega u granicama referentnih vrijednosti/*values of serum markers within the limits of the reference values*
S1 – LDH < 1,5 × N** i/*and* HCG (mIU/mL) < 5000 i/*and* AFP (ng/mL) < 1000
S2 – LDH 1,5 – 10 × N** ili/*or* HCG (mIU/mL) 5000 – 50.000 ili/*or* AFP (ng/mL) 1000 – 10.000
S3 – LDH > 10 × N** ili/*or* HCG (mIU/mL) > 50.000 ili/*or* AFP (ng/mL) > 10.000

AJCC – Američki združeni odbor za rak/*American Joint Committee on Cancer*)
* supklasifikacija pT1 primjenjiva samo za čiste seminome/*subclassification pT1 applies only to pure seminoma.*
** N označava gornju granicu normalne vrijednosti LDH/*N denotes the upper limit of normal LDH value*

Tablica 1. Nastavak/Table 1. Continued

Stadiji bolesti/*Stages of disease*

Stadij 0/*Stage 0*	pTis	N0	M0	S0
Stadij I/*Stage I*	pT1 – T4	N0	M0	SX
Stadij IA/*Stage IA*	pT1	N0	M0	S0
Stadij IB/*Stage IB*	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Stadij IS/*Stage IS*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N0	M0	S1 – 3
Stadij II/*Stage II*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N1 – 3	M0	SX
Stadij IIA/*Stage IIA*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N1	M0	S0
	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N1	M0	S1
Stadij IIB/*Stage IIB*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N2	M0	S0
	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N2	M0	S1
Stadij IIC/*Stage IIC*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N3	M0	S0
	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N3	M0	S1
Stadij III/*Stage III*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	bilo koji N/*any N*	M1	SX
Stadij IIIA/*Stage IIIA*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	bilo koji N/*any N*	M1a	S0
	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	bilo koji N/*any N*	M1a	S1
Stadij IIIB/*Stage IIIB*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N1 – 3	M0	S2
	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	bilo koji N/*any N*	M1a	S2
Stadij IIIC/*Stage IIIC*	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	N1 – 3	M0	S3
	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	bilo koji N/*any N*	M1a	S3
	bilo koji pT/TX/*any pT/TX*	bilo koji N/*any N*	M1b	bilo koji S/*any S*

Preporučeno liječenje prema histološkom tipu i stadiju bolesti nakon provedene radikalne ingvinalne orhidektomije

Radikalna ingvinalna orhidektomija osnovni je, početni dijagnostički i terapijski postupak. Iznimno, ako se radi o vrlo uznapredovaloj bolesti s pratećim plućnim ili neurološkim simptomima, preporučuje se liječenje početi kemoterapijom (± zračenje mozga ± neurokirurški zahvat ako su prisutne moždane rasadnice), a tek poslije provesti orhidektomiju koja može biti odgođena nakon završene kemoterapije ili između dva ciklusa kemoterapije uz napomenu da se radi orhidektomije ne smije odgađati sljedeći ciklus (VB).[3]

Osim u prethodno navedenoj iznimnoj situaciji, prije početka bilo kojeg oblika liječenja valja razmotriti zamrzavanje sjemena ako to već nije prije učinjeno. Preferira se pohrana sjemena prije orhidektomije.[2] Bolesnici koji se nakon orhidektomije dodatno liječe moraju biti informirani o mogućim kliničkim znakovima povrata bolesti (VB).

Pri obostranom tumoru testisa nakon kirurškog zahvata ili kliničkim znakovima hipogonadizma treba uvesti nadomjesnu terapiju testosteronom (VB), a pri sumnji na atrofiju preostalog testisa pratiti FSH i ukupni testosteron.

Seminomi

Povišene vrijednosti AFP-a u bolesnika s histološkim nalazom seminoma određuju terapiju kao u onih s neseminomskim tumorima.[2,3,4] Kod bolesnika u stadiju I. i s inicijalno povišenim tumorskim biljegom β-HCG >1000 IU/L nužno je savjetovati se s ekspertnim centrom za liječenje raka testisa.

Stadiji IA i IB

Pri stadiju IA te kod bolesnika s tumorima pT2 i pT3 u stadiju IB, uz nužnu i neupitnu suradljivost bolesnika, praćenje je preporučeni i standardni pristup ovoj skupini oboljelih.[2]

Kod bolesnika sa seminomom testisa I. stadija definirana su 2 rizična čimbenika čija se prisutnost ili odsutnost rabi za odluku o liječenju: veličina tumora i infiltracija u rete testis (stromalna, ne pagetoidna invazija) (IIIB).[2,3] Prisutnost obaju rizičnih čimbenika znači mogući povrat bolesti u 32% bolesnika.

Tablica 2. Rizične skupine prema ref. 21.
Table 2. Risk classification for advanced disease, (21)

Rizična skupina /*Risk status*	Neseminomi/*Nonseminoma*	Seminomi/*Seminoma*
Niski rizik /*Good risk*	Primarni testikularni ili retroperitonealni tumor i odsutnost neplućnih visceralnih rasadnica (metastaza) i/*Testicular or retroperitoneal primary tumor and no nonpulmonary visceral metastases and* svi postorhidektomijski biljezi jesu: / *post-orchiectomy markers – all of:* AFP < 1000 ng/mL HCG < 5000 IU/L LDH < 1,5 × gornja granica normale	Bilo koje primarno sijelo tumora i /*Any primary site and* odsutnost neplućnih visceralnih rasadnica (metastaza) i /*no nonpulmonary visceral metastases and* normalna vrijednost AFP-a/*normal AFP* bilo koja vrijednost HCG-a/*any hCG* bilo koja vrijednost LDH/*any LDH*
Srednji rizik /*Intermediate risk*	Primarni testikularni ili retroperitonealni tumor i /*Testicular or retroperitoneal primary tumor and* odsutnost neplućnih visceralnih rasadnica (metastaza) i /*no nonpulmonary visceral metastases and* bilo koji od postorhidektomijskih tumorskih biljega: /*post-orchiectomy markers – any of:* AFP 1000 – 10.000 ng/mL HCG 5000 – 50.000 IU/L LDH 1,5 – 10 × gornja granica normale	Bilo koje sijelo primarnog tumora i /*Any primary site and* neplućne visceralne rasadnice (metastaze) i /*nonpulmonary visceral metastases and* normalne vrijednosti AFP-a/*normal AFP* bilo koja vrijednost HCG-a/*any hCG* bilo koja vrijednost LDH/*any LDH*
Visoki rizik /*Poor risk*	Primarni medijastinalni tumor ili/*Mediastinal primary tumor or* neplućne visceralne rasadnice (metastaze) /*nonpulmonary visceral metastases* ili bilo koji od postorhidektomijskih tumorskih biljega: /*or post-orchiectomy markers – any of:* AFP > 10.000 ng/mL HCG > 50.000 IU/L LDH > 10 × gornja granica normale	Ne postoje bolesnici klasificirani u ovoj skupini /*No patients classified as poor prognosis*

*biljezi koji se rabe za klasifikaciju rizika su nakon orhidektomije/*Markers used for risk classification are post-orchiectomy*

Ako prikladno praćenje nije provedivo ili postoji povišen rizik od povrata bolesti, postoje dvije mogućnosti: adjuvantna monokemoterapija karboplatinom[2,3,4] (IIIC) ili iznimno adjuvantno zračenje paraaortalnih limfnih čvorova (IB), o čemu valja raspraviti s bolesnikom (IIIC).

Adjuvantno zračenje paraaortalnih limfnih čvorova preporučuje se u dozi od 20 Gy u 10 frakcija tijekom 2 tjedna. Gornja granica polja zračenja jest gornji rub Th11, a donja granica donji rub kralješka L5. Lateralna granica na ipsilateralnoj strani jest područje bubrežnog hilusa, a na kontralateralnoj strani završetci transverzalnih nastavaka lumbalnih kralježaka. Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom, u onih s kroničnim crijevnim upalnim bolestima te u prethodno zračenih bolesnika.[2,3,4]

Adjuvantna monokemoterapija karboplatinom (AUC = 7) provodi se u 1 (IB) ili 2 ciklusa.[2,6,7] Alternativno se može aplicirati fiksna doza adjuvantne karboplatine od 400 mg/m^2.

U bolesnika s pT4 u stadiju IB preporučuje se adjuvantno liječenje kemoterapijom ili, iznimno, zračenjem.[2]

Plan praćenja seminoma I. stadija nakon orhidektomije, radioterapije ili kemoterapije

Potrebne su kontrole koje uključuju anamnezu, klinički pregled, određivanje tumorskih biljega (AFP, β-HCG, LDH) i CT ili MR abdomena i zdjelice svakih šest mjeseci prve dvije godine (VB), svakih 6 do 12 mjeseci u trećoj godini, a zatim jedanput na godinu do ukupno 5 godina. RDG pluća preporučuje se svakih 6 mjeseci tijekom prve dvije godine, a zatim prema kliničkoj indikaciji. CT prsnog koša snima se u simptomatskih bolesnika ili ako je RDG pluća nedorečen. Jedanput na godinu valja obaviti UZ kontralateralnog testisa.[2,4,8]

Stadij IS

Stadij IS seminoma vrlo je rijedak, a definira se kao stadij u kojem se nakon orhidektomije nalaze povišene vrijednosti tumorskih biljega (LDH, AFP, β-HCG), pod uvjetom da je radiološka obrada uredna.

Ne savjetuje se liječenje bolesnika s minimalno povišenim vrijednostima LDH ili β-HCG-a, jer i neka druga stanja mogu uzrokovati njihovo povišenje. Stoga su prijeko potrebni višekratno ponavljanje određivanja tumorskih biljega i slikovna (radiološka) obrada (CT prsišta, trbuha i zdjelice s kontrastom) da bi se opisala proširenost bolesti. Povišenje tumorskih biljega povisuje rizik od postojanja bolesti izvan retroperitoneuma. Stoga je obično indicirano sustavno liječenje kemoterapijom kao i u stadiju IS neseminoma.

Dokaže li se ograničena bolest retroperitoneuma, u obzir dolazi i zračenje obostranih paraaortalnih ± isto-

stranih ilijakalnih limfnih čvorova. Doze zračenja jednake su onima u stadiju IIA.[2]

Stadij IIA

Bolesnici u kliničkom stadiju IIA mogu biti liječeni zračenjem ili kemoterapijom (IVB).

Osnovni oblik liječenja u ovom stadiju bolesti jest zračenje infradijafragmalnog područja – obostrano paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni čvorovi (u dozi od 30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna).[2,3,4]

Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom ili bubregom smještenim u zdjelici, u onih s kroničnim crijevnim upalnim bolestima i u prethodno zračenih bolesnika. Donja granica polja zračenja jest donji rub istostranog acetabuluma. Ostale granice polja zračenja jednake su onima kao pri stadiju I.

Kod bolesnika u stadiju IIA i s multiplim pozitivnim limfnim čvorovima ili onih koji imaju kontraindikaciju za zračenje indicirana je kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (bleomicin, etopozid, cisplatina) ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (etopozid, cisplatina) ako je nužno izbjeći davanje bleomicina.[2,9]

Stadij IIB

U većine bolesnika u ovom stadiju bolesti optimalno liječenje uključuje kemoterapiju prema protokolima BEP (u tri ciklusa) ili EP (u četiri ciklusa ako je nužno izbjeći davanje bleomicina), a zračenje se primjenjuje samo iznimno (IVB).

Ako se radi o početnom stadiju IIB (promjer limfnih čvorova do 2,5 cm), prihvatljiv je izbor i zračenje infradijafragmalnog područja (u dozi od 30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna) – obostranih paraaortalnih + istostranih ilijakalnih limfnih čvorova. Zračenje se može primijeniti i u ostalih bolesnika sa stadijem IIB ako nisu skloni kemoterapiji ili ako zbog bilo kojeg razloga nisu prikladni za kemoterapiju, ali tada u dozi od 36 Gy u 18 frakcija tijekom 3,5 tjedana. Lateralne granice polja zračenja određuju se individualno prema veličini i smještaju metastatskih limfnih čvorova. Ostale granice polja zračenja jednake su kao i u stadiju IIA.[2–4,9]

Stadiji IIC i III

Kod bolesnika koji su u prognostičkoj skupini s niskim rizikom – stadiji IIC, IIIA, IIIB – indicirano je liječenje u tri ciklusa kemoterapije prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) (IIA). Bolesnicima koji pripadaju skupini sa srednjim rizikom (stadij IIIC) indicirana je kemoterapija u četiri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu PEI (cisplatina, etopozid, ifosfamid ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) (IIIA).[2,3,10]

Postupak nakon završene kemoterapije u stadijima IIB, IIC i III seminoma

Osim laboratorijske obrade koja uključuje i vrijednosti tumorskih biljega AFP, LDH i β-HCG, nužno je provoditi i radiološku dijagnostiku u prvih pet godina nakon završena liječenja. Nepostojanje rezidualne mase (na temelju pregleda CT-om) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira samo praćenje.

Pri postojanju rezidualne mase uz normalne vrijednosti tumorskih biljega preporučuje se FDG-PET-CT (približno 8 tjedana nakon završetka kemoterapije). Ako je nalaz FDG-PET-CT-a negativan, indicira se samo praćenje, a ako je nalaz pozitivan, preporučuje se jedna od ove tri terapijske mogućnosti: kirurški zahvat (u slučaju seminoma često je teško izvediv), druga linija kemoterapije ili zračenje rezidualne bolesti.[2,3,11]

Kod progresije bolesti nakon završene prve linije kemoterapije preporučuje se druga linija kemoterapije (valja postupiti kao pri neseminomu).[2,3,10]

Neseminomi

Kod I. stadija, uz vrijednosti AFP-a < 20 ng/mL, ne bi se smjela donijeti odluka o početku liječenja.[2] Čimbenici rizika od povrata bolesti kod neseminomskih tumora I. stadija jesu: limfovaskularna invazija (LVI), invazija sjemenskog snopa ili invazija skrotuma.

Stadij IA

Praćenje je opcija izbora kod suradljivih bolesnika. Druge dvije adjuvantne opcije jesu primarna retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca (engl. *nerve-sparing*) ili kemoterapija u jednom ciklusu prema protokolu BEP (IIIB).

Ako se limfadenektomijom dokažu histološki pozitivni limfni čvorovi, tada se indiciraju dva ciklusa adjuvantne kemoterapije prema protokolu BEP.[2–4,12]

Stadij IB

Kod bolesnika s neseminomskim rakom u testisu LVI je glavni rizični čimbenik za povrat bolesti (IIIB). Pri kombinaciji LVI-ja i patohistološkog nalaza embrionalnog raka testisa I. stadija povrat je bolesti neminovan (IIIB).[3]

Preporučuju se adjuvantna kemoterapija u jednom ciklusu prema protokolu BEP (uvijek kod T3 ili T4, N0, M0, S0) ili adjuvantna primarna retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca kao mogućnost kod T2, N0, M0, S0 (pri histološki pozitivnim limfnih čvorovima indiciraju se dva ciklusa adjuvantne kemoterapije prema protokolu BEP) (IIIB).

U iznimnim situacijama praćenje je opcija kod bolesnika s tumorima T2 ili T3, ali se zbog višeg rizika od relapsa ne preporučuje.[2–4,12]

Plan praćenja bolesnika u I. stadiju neseminoma nakon orhidektomije

Bolesnicima u I. stadiju neseminoma kod kojih se provodi samo praćenje indicira se, uz anamnezu i fizikalni pregled, određivanje tumorskih biljega svaka 3 mjeseca prvu i drugu godinu, zatim svaka 4 do 6 mjeseci treću godinu te svakih 6 mjeseci četvrtu i petu godinu (VB). RDG pluća preporučuje se svakih 6 mjeseci prvu i drugu godinu (VB), zatim jedanput na godinu do 5 godina. CT ili MR abdomena i zdjelice preporučuju se svaka 3 – 4 mjeseca prvu godinu, svaka 4 do 6 mjeseci drugu godinu, svakih 6 do 12 mjeseci treću i četvrtu godinu, a zatim jedanput na godinu. Jedanput na godinu valja učiniti UZ kontralateralnog testisa.[2,8]

Plan praćenja bolesnika u I. stadiju neseminoma nakon adjuvantne kemoterapije

Bolesnicima u I. stadiju neseminoma nakon adjuvantne kemoterapije indicira se, uz anamnezu i fizikalni pregled, određivanje tumorskih biljega svaka 3 mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci treću i četvrtu godinu te jedanput na godinu u petoj godini. RDG pluća preporučuje se svakih 6 mjeseci prvu godinu, zatim jedanput na godinu do ukupno 5 godina. CT/MR abdomena i zdjelice preporučuje se jedanput na godinu do ukupno 5 godina. Jedanput na godinu valja učiniti UZ kontralateralnog testisa.[2,8]

Stadij IS

Stadij IS definira se kliničkim stadijem u kojem se nakon orhidektomije nalaze povišene vrijednosti tumorskih biljega, uz urednu radiološku obradu. Pri vrijednosti AFP-a < 20 ng/mL ne bi se smjela donijeti odluka o početku liječenja. Naglasak je na isključivanju drugih uzroka povišenih vrijednosti tumorskih biljega prije odluke o terapijskom liječenju (hipogonadizam i uzimanje marihuane).[2] Povišenje samo LDH ne bi smjelo biti indikacija za liječenje.

Preporučuje se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (ili u četiri ciklusa prema protokolu EP samo ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).

Stadij IIA

Pri povišenim vrijednostima tumorskih biljega preporučuje se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).

Uz normalne vrijednosti tumorskih biljega i limfne čvorove < 2 cm prije terapije preporučuje se učiniti biopsiju limfnih čvorova ili ponoviti CT nakon 8 tjedana (IIIA). Ako se utvrdi stadij IIA sa S0, može se indicirati primarna retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca (NS-RPLND). Ako su limfni čvorovi histološki pozitivni, a ne radi se o teratomu, mogu se indicirati dva ciklusa adjuvantne kemoterapije prema protokolu BEP ili primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) (IIIA).[2,3,13]

Stadij IIB

Preporučuju se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (ili u četiri ciklusa prema protokolu EP ako je nužno izbjeći davanje bleomicina)[2,3,13] ± NS-RPLND[3] (IIIB).

Stadiji IIC i IIIA (niski rizik)

Preporučuje se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (ili u četiri ciklusa prema protokolu EP ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).[2,3,10] O rizičnim skupinama vidi tablicu 2.

Stadiji IIIB (srednji rizik) i IIIC (visoki rizik)

Kod bolesnika srednjeg rizika preporučuje se primarna kemoterapija u četiri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu PEI, uz primarnu profilaksu čimbenicima rasta leukocita (G-CSF) ako je nužno izbjeći davanje bleomicina.[2,3,10] Nakon kemoterapije kirurški treba ukloniti ostatnu bolest (IIA). Tijekom prve linije liječenja kod bolesnika visokog rizika, u kojih dolazi do brzog pada vrijednosti tumorskih biljega nakon jednog ili dva ciklusa kemoterapije prema protokolu PEB, ishod liječenja može se pretpostaviti (IIB). Tada se apliciraju četiri ciklusa kemoterapije prema protokolu BEP. Ne bilježi li se prikladan pad vrijednosti tumorskih biljega nakon 1 – 2 ciklusa kemoterapije prema PEB-u, tada se mora razmišljati o agresivnijoj kemoterapiji (IIC). Bolesnicima s opsežnim plućnim rasadnicama, koriokarcinomom i visokim vrijednostima β-HCG-a, a da bi se izbjeglo smrtonosno krvarenje u plućima, treba dati reduciranu kemoterapiju cisplatinom i etopozidom samo tijekom 2 – 3 dana (VB).

Izuzev orhidektomije bolesnici s metastatskim rakom testisa moraju se liječiti u ekspertnim centrima (IVA), jer se inače smanjuju izgledi za njihovo izlječenje za 20%.[3]

Moždane rasadnice

Bolesnici koji inicijalno imaju moždane rasadnice pripadaju visokorizičnoj skupini. Nema jasnog stajališta o liječenju tih bolesnika. Terapijski je pristup individualan i ovisi o općem stanju bolesnika, neurološkim simptomima te postojanju rasadnica u drugim dijelovima tijela. Ako bolesnik ima multiple moždane rasadnice sa simptomima ili bez njih, preporučuje se kemoterapija prije bilo koje lokalne terapije (IIIA). Za bolesnike s inicijalno moždanim rasadnicama, kod kojih je nakon kemoterapije uz negativne tumorske

biljege ostala jedna rezidualna lezija mozga, preporučuje se operacija ili stereotaktička radiokirurgija (VA).[2,3]

Postupak nakon završene kemoterapije pri II. i III. stadiju neseminoma

Odsutnost ostatne tumorske mase (nakon nalaza CT-a) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira samo praćenje.[2–4]

Postojanje ostatne tumorske mase ≥ 1 cm (nakon prikaza CT-om) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira kiruršku resekciju svih ostatnih masa (IVA).[2–4,14]

Ako se histološkom analizom u reseciranim ostatnim masama nađu samo nekrotično tkivo i/ili teratom, preporučuje se praćenje. Nađu li se stanice koriokarcinoma, embrionalnog raka, tumora žumanjčane vreće ili seminoma, indiciraju se dva ciklusa postoperativne kemoterapije prema protokolima PEI ili TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatina).[2–4]

Postojanje ostatne tumorske mase (nakon prikaza CT-om) uz povišene vrijednosti tumorskih biljega indicira drugu liniju kemoterapije.[2–4]

Kontrole nakon provedene terapije

Nakon potpunog odgovora na kemoterapiju i/ili retroperitonealnu limfadenektomiju i/ili plućnu metastazektomiju, kontrolne obrade ovise o uznapredovalosti bolesti prije postignute remisije, o zahvaćenim organima te o vremenu proteklom od postizanja remisije.

Spasonosna (*salvage*) kemoterapija – prva linija liječenja

Bolesnici u kojih je nakon prve linije liječenja metastatske bolesti došlo do povrata bolesti ili njezine progresije poslije tri ili više ciklusa kemoterapije temeljene na cisplatini liječe se tzv. spasonosnom (*salvage*) kemoterapijom. Pri odabiru optimalne *salvage* terapije potrebno je odrediti biološke osobitosti bolesti, odgovor na prethodnu terapiju i proširenost bolesti neposredno prije prve linije takve terapije.

Bolesnicima se može ponuditi konvencionalna druga linija kemoterapije ili visokodozna kemoterapija s transplantacijom perifernih matičnih stanica (HDCT).

Kod prognostički povoljnijih bolesnika (potpuni odgovor na prvu liniju kemoterapije, manji tumorski volumen, niže vrijednosti tumorskih biljega, primarni tumor u testisu) – opcija izbora jest konvencionalna druga linija kemoterapije u standardnim dozama: obično se apliciraju četiri ciklusa prema protokolima PEI, TIP ili VelP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina), a u drugim slučajevima HDCT.[2,3,15,16]

U bolesnika s potpunim odgovorom preporučuje se praćenje. Pri ostatnoj tumorskoj masi (nakon nalaza CT-a) većoj od 1 cm nakon provedene kemoterapije uz normalne vrijednosti tumorskih biljega kod neseminomskih tumora indicira se spasonosna (*salvage*) kirurška resekcija svih ostatnih tumorskih masa.[2,3,14,17] Zbog složenosti odluku o liječenju *salvage* kemoterapijom mora donijeti multidisciplinarni tim ekspertnog centra.

Spasonosna (*salvage*) kemoterapija – druga i treća linija liječenja

U bolesnika s nepotpunim odgovorom ili naknadnim povratom bolesti indiciran je HDCT (ako nije prethodno proveden) ili jedna od palijativnih kemoterapija: monoterapija (gemcitabin, oksaliplatina, paklitaksel ili peroralni etopozid; dvojna terapija: gemcitabin + oksaliplatina ili gemcitabin + paklitaksel; trojna kombinacija: paklitaksel + gemcitabin + oksaliplatina ili paklitaksel + gemcitabin + cisplatina). Treba razmotriti i spasonosni kirurški zahvat ako postoji solitarna resektabilna tumorska masa (VA).[2,3,18–23]

Prije liječenja *salvage* kemoterapijom bolesnike i njihovu rodbinu treba jasno upoznati s omjerom učinkovitosti i nuspojava kemoterapije (III/IVB).[3]

DODATAK 1. Razina dokaza (I – V) i stupanj preporuke (A – E)

I – dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (malen potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti

II – malena randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (slaba metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti

III – prospektivne kohortne studije

IV – retrospektivne kohortne studije

V – studije bez kontrolne skupine, prikazi bolesnika, mišljenja stručnjaka

A – snažan dokaz o djelotvornosti sa znatnome kliničkom koristi, snažna preporuka

B – snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka

C – nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi, ...), prema izboru

D – umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje

E – snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf. Pristupljeno: 26. 3. 2019.
3. *Honecker F, Aparicio J, Berney D i sur.* ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29:1658–86.
4. *Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur.* European Association of Urology. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol 2015;68(6):1054–68. Dostupno na: http://www.uroweb.org/gls/pdf/11_Testicular Cancer.pdf. Pristup: 23. 10. 2019.
5. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group.* International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594–603.
6. *Chovanec M, Hanna N, Cary KC, Einhorn L, Albany C.* Management of stage I testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol 2016;13(11):663–73.
7. *Pearce SM, Liauw SL, Eggener SE.* Management of Low-Stage Testicular Seminoma. Urol Clin North Am 2015;42(3):287–98.
8. *Grgić M, Bolanča A, Ledina D i sur.* Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka testisa Hrvatskog onkološkog društva i Hrvatskog urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Liječ Vjesn 2013;135(11–12):287–91.
9. *Giannatempo P, Greco T, Mariani L i sur.* Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. Ann Oncol 2015;26(4):657–68.
10. *Funt SA, Feldman DR, Bosl GJ.* The Management of Advanced Germ Cell Tumors in 2016: The Memorial Sloan Kettering Approach. Oncology (Williston Park) 2016;30:653–64.
11. *Oing C, Seidel C, von Amsberg G, Oechsle K, Bokemeyer C.* Pharmacotherapeutic treatment of germ cell tumors: standard of care and recent developments. Expert Opin Pharmacother 2016;17(4):545–60.
12. *Kovac E, Stephenson AJ.* Management of Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors. Urol Clin North Am 2015;42(3):299–310.
13. *Adra N, Einhorn LH.* Testicular cancer update. Clin Adv Hematol Oncol 2017;15:386–96.
14. *Hu B, Daneshmand S.* Role of Extraretroperitoneal Surgery in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors. Urol Clin North Am 2015;42(3):369–80.
15. *Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A i sur.* Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. J Clin Oncol 2011;29(16):2178–84.
16. *Allen JC, Kirschner A, Scarpato KR, Morgans AK.* Current Management of Refractory Germ Cell Tumors and Future Directions. Curr Oncol Rep 2017;19(2):8.
17. *Rashdan S, Einhorn LH.* Salvage Therapy for Patients With Germ Cell Tumor. J Oncol Pract 2016;12(5):437–43.
18. *O'Shaughnessy MJ, Feldman DR, Carver BS, Sheinfeld J.* Late Relapse of Testicular Germ Cell Tumors. Urol Clin North Am 2015;42(3):359–68.
19. *Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F i sur.* German Testicular Cancer Study Group. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. Eur Urol 2011;60(4):850–5.
20. *Seidel C, Oechsle K, Lorch A i sur.* Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care – Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. Urol Oncol 2016;34(4):167.e21–8.
21. *Mead GM, Stenning SP.* The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol)1997;9(4):207–9.
22. *Dykewicz CA; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation.* Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001;33(2):139–44.
23. *Hanna NH, Einhorn LH.* Testicular Cancer – Discoveries and Updates. N Engl J Med 2014;371:2005–16.

Liječ Vjesn 2019;141:352–360
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-45

Izvorni rad | Original article

Biopsija dojke širokom iglom vođena tomosintezom – prikaz metode i vlastitih rezultata

Tomosynthesis guided core biopsy of breast lesions – method review and our results

Kristina Samaržija[1]✉, Ines Kolar[1], Zoran Jurjević[1]

[1] Odjel za radiologiju, Opća bolnica Karlovac

Deskriptori
TUMORI DOJKE – dijagnostički slikovni prikaz, patologija; BOLESTI DOJKE – dijagnostički slikovni prikaz, patologija; DOJKA – patologija; MAMOGRAFIJA – metode; STEREOTAKSIJSKE TEHNIKE; BIOPSIJA ŠIROKOM IGLOM – instrumenti, metode; TRODIMENZIONALNI SLIKOVNI PRIKAZ; OSJETLJIVOST I SPECIFIČNOST

SAŽETAK. Perkutana biopsija širokom iglom minimalno je invazivna metoda koja omogućava preoperativnu histološku dijagnozu promjena u dojci. Kod nepalpabilnih promjena izvodi se pod kontrolom radioloških slikovnih metoda. Neke promjene vidljive tomosintezom nisu uočljive 2D mamografijom i ne mogu se bioptirati konvencionalnom stereotaksijskom metodom. Stoga je 2013. godine u kliničku praksu uvedena biopsija vođena tomosintezom. Ta se metoda služi slojevnim snimkama za definiranje dubine promjene, bez potrebe za dodatnim snimanjem i triangulacijom. Postupak se izvodi s manjim brojem ekspozicija i stoga s nižom ukupnom dozom zračenja te kraće od stereotaksijske biopsije. U Općoj bolnici Karlovac metoda se primjenjuje od kraja 2015. godine, otkad je učinjeno 179 zahvata. Ciljanje i uzimanje uzoraka bili su uspješni kod svih promjena, što je potvrđeno kontrolnom tomosintezom ili snimanjem uzoraka pri promjenama s kalcifikatima. Patohistološkom analizom dobiveni su 44 (24,6%) maligna nalaza, 13 (7,3%) benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala te 122-je (68,2%) benigne promjene. Među malignim nalazima bili su 32 (72,7%) neinvazivna duktalna karcinoma (DCIS) i 12 (27,3%) invazivnih karcinoma. S obzirom na konačnu dijagnozu, nakon kirurškog zahvata imali smo stopu podcijenjenosti DCIS-a od 14,3%, a benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala od 25%. Benigne promjene praćene su tijekom razdoblja od 24 mjeseca. U uzorku sa završenim periodom praćenja stopa lažno negativnih nalaza bila je 2,8%, osjetljivost metode 86,4%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrijednost 100%, negativna prediktivna vrijednost 70%, a točnost 89,7%. Za vrijeme postupka i nakon njega nismo imali većih komplikacija. Biopsija dojke vođena tomosintezom nije rezervirana samo za promjene vidljive jedino tomosintezom već se može primijeniti i za vođenje biopsija promjena koje su vidljive 2D mamografijom.

Descriptors
BREAST NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology; BREAST DISEASES – diagnostic imaging, pathology; BREAST – pathology; BIOPSY, LARGE-CORE NEEDLE – instrumentation, methods; MAMMOGRAPHY – methods; STEREOTAXIC TECHNIQUES; IMAGING,THREE-DIMENSIONAL; SENSITIVITY AND SPECIFICITY

SUMMARY. Percutaneous breast core biopsy is a minimally invasive method which allows preoperative histologic diagnosis of breast lesions. If the lesions are nonpalpable, it is performed under imaging guidance. Some lesions detected with digital breast tomosynthesis are occult in 2D mammography and cannot be biopsied in conventional stereotactic mode. Therefore, in 2013 tomosynthesis guided breast biopsy was introduced into clinical practice. It uses tomosynthesis views to define the depth of the lesion, without additional projections and triangulation. The procedure is performed with fewer x-ray exposures and therefore with a lower total radiation dose and overall procedure time comparing with stereotactic biopsy. This method has been used in General Hospital Karlovac since 2015, and during this time 179 procedures were done. Targeting and sampling of the lesions were successful in all cases, as confirmed by the postprocedural tomosynthesis or specimen radiograph for lesions with calcifications. Of the 179 lesions, the histologic diagnoses were malignant in 44 (24.6%) cases, lesions of uncertain malignant potential have been found in 13 (7.3%) cases and benign lesion in 122 (68.2%) cases. Among malignant lesions there were 32 (72.7%) ductal carcinomas in situ (DCIS) and 12 (27.3%) invasive carcinomas. Compared with final diagnosis at surgery, the underestimation rate was 14.3% for DCIS and 25% for lesions of uncertain malignant potential. Benign lesions were followed-up for 24 months. In the sample with the completed period of monitoring, the rate of false negative findings was 2.8%, sensitivity of the method was 86.4%, specificity 100%, positive predictive value 100%, negative predictive value 70%, and accuracy 89.7%. There were no major complications during and after the biopsies. Tomosynthesis guided breast biopsy is not limited only to lesions visible exclusively by this method, but can be used to guide biopsies in patients with lesions visible also in 2D mammography.

Karcinom dojke

Karcinom dojke najčešća je zloćudna bolest žena u Hrvatskoj s 2748 novooboljelih i 1038 umrlih u 2015. g. prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.[1] Stopa incidencije karcinoma dojke u posljednjih

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. Kristina Samaržija, Odjel za radiologiju, Opća bolnica Karlovac, Andrije Štampara 3, 47000 Karlovac, Hrvatska;
e-mail: kristinabaskot@yahoo.com

Primljeno 17. prosinca 2018., prihvaćeno 23. rujna 2019.

je 10 godina u stalnom porastu, od 100,1 u 2005. g. do 126,3 u 2015. g., što se pripisuje faktorima rizika koji su vezani uz suvremeni način života.[1,2] S obzirom na to da se radi o važnom javnozdravstvenom problemu, Vlada Republike Hrvatske 29. je lipnja 2006. g. prihvatila Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, koji se počeo provoditi krajem iste godine, s dvogodišnjim mamografskim probirom u dobnoj grupi žena od 50 do 69 godina.

Centralnu ulogu u dijagnostici karcinoma dojke imaju slikovne metode kao što su mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija. Mamografija se i dalje smatra zlatnim standardom, jednostavno se i brzo izvodi te se rabi u preventivnim programima. Metoda je izbora kod simptomatskih žena i onih starijih od 40 godina. Ultrazvuk je metoda izbora u mlađih žena s većom gustoćom žlijezdnog tkiva, kod trudnica i dojilja, a rabi se i kao dodatna metoda pregleda pri svim sumnjivim mamografskim nalazima. Magnetska rezonancija dijagnostička je metoda veće senzitivnosti, ali manje specifičnosti od mamografije. Rabi se u dijagnostici pacijentica s implantatima, kod procjene proširenosti novootkrivenog karcinoma dojke, pri nesuglasju nalaza drugih radioloških metoda te u probiru asimptomatskih pacijentica visokog rizika od karcinoma dojke. Također, upotrebljava se u procjeni učinkovitosti neoadjuvantne kemoterapije te otkrivanju ostatnog tumora kod pacijentica s pozitivnim rubovima nakon tumorektomije.[3]

Svaki suspektan nalaz nakon primjene slikovnih metoda treba citološki ili histološki evaluirati. Danas se u preoperativnoj dijagnostici rabe minimalno invazivne metode kao što su ciljana citološka punkcija, biopsija širokom iglom i vakuumska biopsija.

Pri citološkoj punkciji aspiracijom dobije se malena količina stanica koje se zatim citološkim metodama procjenjuju na malignitet. To je brza i jeftina metoda, ali slabije pouzdana u razlikovanju proliferativnih promjena s atipijom prema malignim promjenama, pogotovo onih niskoga gradusa, te u razlikovanju invazivnoga prema neinvazivnom tumoru. Zbog visoke stope sumnjivih nalaza bez konačne dijagnoze, koji nalažu dodatnu tkivnu dijagnostiku, i lažno negativnih nalaza danas se preporučuje za analizu cističnih promjena i suspektnih aksilarnih limfnih čvorova.[4–7]

Biopsijom širokom iglom dobivaju se cilindrični blokovi tkiva koji omogućuju procjenu strukture tkiva i odnos između stanica. Ovom metodom postavlja se konačna dijagnoza u većeg broja pacijentica nego aspiracijskom citologijom, može se razlikovati invazivni karcinom od neinvazivnoga i mogu se procijeniti važni farmakoterapijski čimbenici poput statusa steroidnih receptora i statusa Her2, što je osobito važno kod pacijentica u kojih planiramo primijeniti neoadjuvantnu kemoterapiju.[8–11]

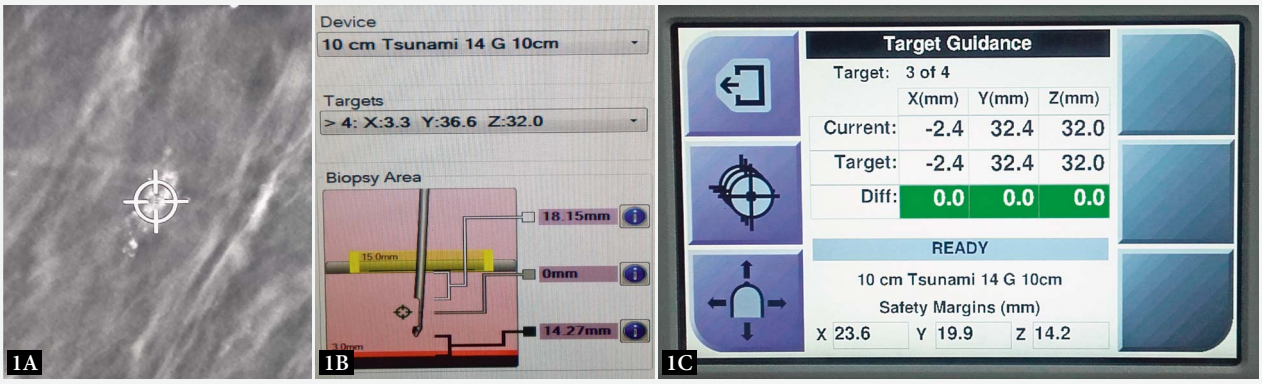
Daljnji napredak u tkivnoj dijagnostici jesu vakuumske biopsije, kod kojih se nakon jednog uvođenja igle uzima veći broj uzoraka u kontinuitetu pa veća količina tkiva uzeta iz promjene rezultira točnijom dijagnozom.[12]

Citološke punkcije i biopsije nepalpabilnih promjena rade se pod kontrolom slikovne metode kojom je promjena najvidljivija. Otvorena kirurška biopsija invazivnija je i skuplja metoda s višom stopom komplikacija, a pri nepalpabilnim promjenama iziskuje prethodnu markaciju vođenu nekom od slikovnih metoda. Zbog točnosti koja je podjednaka onoj pri otvorenoj biopsiji, što je dokazano u velikim studijama, a znatno manje invazivnosti biopsija širokom iglom općeprihvaćena je u preoperativnoj dijagnostici promjena u dojci i bitno je smanjila broj otvorenih biopsija.[13–16] Uspješno liječenje karcinoma dojke ovisi o postavljanju dijagnoze u ranom stadiju te se primjenom mamografskog probira koji završava preciznom tkivnom dijagnostikom očekuje sniženje stope smrtnih ishoda od ove bolesti.[17]

Biopsija dojke vođena tomosintezom

Glavna slabost konvencionalne mamografije jest superpozicija struktura, s obzirom na to da se radi o sumacijskim snimkama, tako da promjena u dojci može biti maskirana normalnim tkivom koje se nalazi iznad ili ispod nje, što je osobit problem u gustim dojkama. Ovaj nedostatak riješen je uvođenjem tomosinteze koja je modifikacija digitalne mamografije. Digitalna tomosinteza dojke slojevno je snimanje pri kojem se rendgenska cijev giba u luku iznad dojke i čini multiple niskodozne ekspozicije iz različitih kutova. Iz dobivenih podataka rekonstruira se serija tankih usporednih slojeva cijelim volumenom dojke i tako postiže treća dimenzija – 3D mamografija.[18,19] Tomosinteza je 2008. godine postala dostupna u Europi i zemljama Europskoga gospodarskog prostora koje priznaju oznaku CE, a u veljači 2011. g. prvi komercijalni uređaj za tomosintezu (Selenia Dimensions 3D, Hologic) odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA).[20] Brojne kliničke studije pokazale su da je tomosinteza dojke bolja od 2D mamografije, s višom stopom detekcije karcinoma (čak do 40% kod invazivnog karcinoma) i nižom stopom pozivanja pacijentica na dodatne preglede zbog lažno pozitivnih nalaza.[21–29]

Mamografski otkrivene suspektne promjene u dojci koje nisu vidljive ultrazvukom nalažu stereotaksijsku biopsiju. To je etablirana metoda uzimanja uzoraka tkiva pod mamografskom kontrolom. Ključ uspješnog uzimanja uzoraka jest točna lokalizacija promjene u dojci. Na 2D mamografskoj snimci očit je položaj promjene u horizontalnom i vertikalnom smjeru, no potrebno je dobiti informaciju i o njezinoj dubini. Prin-



Slika 1. Sloj tomosinteze sa označenom lezijom (1A). Ekran za ciljanje s koordinatama (x, y i z) za biopsiju. Udaljenost između vrha igle i površine detektora (14,27 mm) dozvoljava sigurno izvođenje biopsije (1B). Ekran za vođenje biopsije. Igla od 14G je uvedena i pozicija je potvrđena (nema razlike između zadanih i dostignutih koordinata niti u jednoj projekciji) (1C).

Figure 1. Tomosynthesis slice with a cursor placed on the lesion (1A). Screen for targeting with coordinates (x, y and z) for biopsy. The distance between the tip of the needle and the detector surface (14.27 mm) allows safe performance of biopsy (1B). Screen for guiding a biopsy. The 14G needle was introduced and position was confirmed (there is no difference between the set and the reached coordinates in any of the projections) (1C).

cip stereotaksijske biopsije snimanje je dojke u dvije dodatne projekcije, pod kutom od +15 i -15 stupnjeva od središnje linije, a zatim se, nakon obilježavanja promjene na obje snimke, metodom triangulacije izračunava dubina.[30,31] Tradicionalno se stereotaksijska biopsija izvodila na uređajima namijenjenima samo za tu svrhu, s pacijenticom u položaju pronacije i dojkom provučenom kroz otvor u stolu za biopsije.

Uvođenjem tomosinteze u kliničku praksu i detekcijom promjena koje nisu vidljive 2D mamografijom javila se potreba za biopsijama vođenima tomosintezom. Prva takva biopsija učinjena je u lipnju 2013. godine (UPMC Magee-Womens Hospital, SAD). Za tu se namjenu rabi posebno konstruiran dodatak za biopsije, koji se priključuje na uređaj za tomosintezu i omogućuje konverziju dijagnostičkoga 3D mamografskog uređaja u uređaj za biopsije. Kod biopsija vođenih tomosintezom snimke tomosinteze rabe se za identificiranje promjene, bez potrebe za dodatnim snimanjem dojke iz različitih kutova i triangulacijom.[32–34] Procedura počinje planiranjem pristupa na promjenu koji ovisi o njezinoj lokalizaciji u dojci. Dojka se fiksira tako da ciljano područje dođe u biopsijski otvor u kompresijskoj ploči. Izvede se inicijalna tomosinteza, a suspektna se promjena obilježi na slojevnoj snimci na kojoj je najbolje vidljiva. Biopsijski softver tada automatski određuje sve tri koordinate, jer je dubina sloja ujedno i dubina promjene. Nakon lokalne anestezije igla se automatizirano uvodi dok se ne dosegnu prethodno izračunane koordinate. Poslije davanja lokalnog anestetika tomosinteza se može ponoviti radi provjere eventualnog dislociranja ciljane promjene. Također, tomosintezom se može provjeriti položaj vrha igle prije i poslije uzimanja uzoraka (slika 1.).

Kod stereotaksijskih biopsija osobit je problem ciljanje promjena bez kalcifikata, kao što su tvorbe i poremećaji strukture, koje često nisu dobro vidljive iz različitih kutova snimanja te ih je teško obilježiti za potrebe triangulacije, što dovodi do ponavljanja snimanja.[32,35,36] S obzirom na to da su dodatna snimanja kod biopsija vođenih tomosintezom izbjegnuta, trajanje procedure bitno je kraće zbog brže reidentifikacije promjene. Prema literaturi, postupak biopsije dojke vođene tomosintezom prosječno traje otprilike polovicu vremena potrebnoga za stereotaksijsku biopsiju.[32,33,35] Iako je doza zračenja pri tomosintezi neznatno viša u odnosu prema 2D mamografiji, zbog znatno manjeg broja ekspozicija (neki autori navode smanjenje broja ekspozicija na četvrtinu) prosječna je doza zračenja kod biopsije vođene tomosintezom niža od one pri stereotaksijskoj biopsiji.[37–40]

Zahvat se izvodi u sjedećem ili ležećem, lijevom odnosno desnome bočnom položaju pacijentice, s pomoću mamografskog stolca opremljenog naslonjačem koji se lako pretvara u ležaj. Izbor položaja ovisi ponajprije o odabranom pristupu na promjenu. Sjedeći položaj obično se rabi za kraniokaudalni pristup, a ležeći položaj za lateromedijalni i mediolateralni pristup. Kaudokranijalni pristup nalaže ležeći položaj pacijentice i položaj uređaja za biopsiju pod kutom od 90°. U novije vrijeme postoje ležajevi za izvođenje biopsije pod kontrolom tomosinteze na kojima bolesnica leži na trbuhu, a zahvat se obavlja „ispod stola“. Njihova glavna prednost u odnosu prema stolcu s naslonjačem jesu udobniji položaj i manja anksioznost, jer pacijentica ne gleda izravno biopsijski postupak i uvođenje igle u dojku, a manja je i mogućnost vazovagalne reakcije. U sjedećem je položaju, osim toga, nešto veća vje-

rojatnost micanja, jer se pacijentica instinktivno povlači prema natrag, unatoč naslonjaču. U bočnome ležećem položaju pristup na promjene u medijalnoj polovici dojke znatno otežava kranijalno položena druga dojka, dok položaj pronacije olakšava pristup takvim promjenama.

Točnost perkutanih biopsija vođenih bilo kojom slikovnom metodom u odnosu prema konačnoj dijagnozi nakon kirurškog zahvata ovisi prije svega o tehničkoj uspješnosti uzimanja uzoraka iz ciljane promjene, ali i o količini tkiva uzetog biopsijom. Prema dostupnoj literaturi, stopa uspješnosti uzimanja uzoraka pod kontrolom tomosinteze bila je 99 do 100%, dok se stopa uspješnosti kod stereotaksijske biopsije kretala u rasponu od 87 do 98%.[32,33,35,39,41–43] Kao glavni uzrok tehničke neuspješnosti postupka navodi se neadekvatna vizualizacija promjene na stereotaksijskim snimkama.[41–43] Neovisno o slikovnoj metodi kojom se biopsija vodi, za uzimanje uzoraka mogu se rabiti igle različite širine, u rasponu od 7 do 18 G. Kod biopsije širokom iglom najčešće se rabe igle od 14 G te se dobivaju uzorci s prosječno 30 mg tkiva. Pri vakuumskoj biopsiji uz negativan tlak rabe se igle od 7 do 11 G, s prikupljanjem od 100 do 300 mg tkiva po uzorku. Time se često uklanja cijela promjena pa je nakon završena postupka uzorkovanja potrebno plasirati marker u postbiopsijsku šupljinu, radi potrebe poštednoga kirurškog zahvata ili praćenja. Budući da se biopsijama širokom iglom dobiva ograničen volumen tkiva, postoji određen rizik od lažno negativnih nalaza i podcjenjivanja bolesti. Stoga neke vrste benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala (atipična duktalna hiperplazija, neinvazivni pleomorfni lobularni karcinom, benigni filodes tumor) i neinvazivni duktalni karcinom (engl. *ductal carcinoma in situ* – DCIS) trebaju biti kirurški potvrđene prije konačne odluke o strategiji liječenja.[44–46] Uz postojeće smjernice svaki slučaj treba razmotriti zasebno na sastanku multidisciplinarnog tima, uzimajući u obzir ponajprije radiološki nalaz i njegovo suglasje s patološkim nalazom, ali i želje pacijentice.

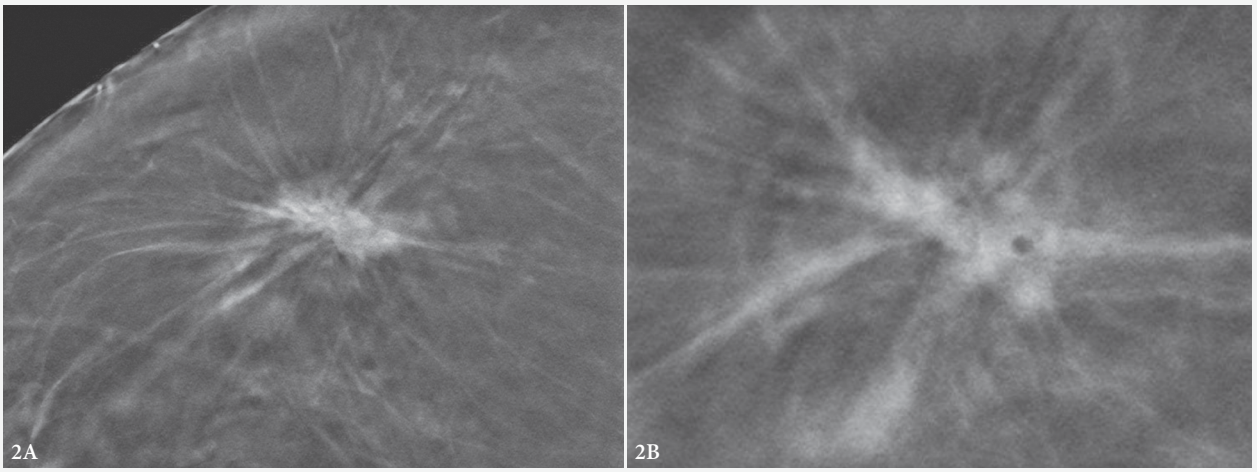
Rezultati Opće bolnice Karlovac

Odjel za radiologiju Opće bolnice Karlovac započeo je s provedbom biopsija dojke vođenih tomosintezom u prosincu 2015. g. nakon što je instaliran uređaj za digitalnu tomosintezu dojke *Selenia Dimensions 3D*, proizvođača Hologic. U tu se svrhu upotrebljava dodatak za biopsije *Affirm® Breast Biopsy System* koji se priključuje na mamografski uređaj, a poslije zahvata uklanja te se uređaj dalje rabi za mamografije. Za uvođenje ove dijagnostičke metode osnovan je tim od 3 radiologa i 3 radiološka tehnologa. S obzirom na to da na Odjelu prethodno nisu izvođene stereotaksijske biopsije te zaposlenici nisu imali iskustva na tom polju dijagnostike, najprije je provedena edukacija u ustanovi s opremom za tomosintezu i iskustvom u zahvatima na dojci. Nakon provedene edukacije započelo se s izvođenjem biopsija pod kontrolom tomosinteze, koje su u početku rađene pod nadzorom za to obučenih aplikacijskih specijalista tvrtke Hologic.

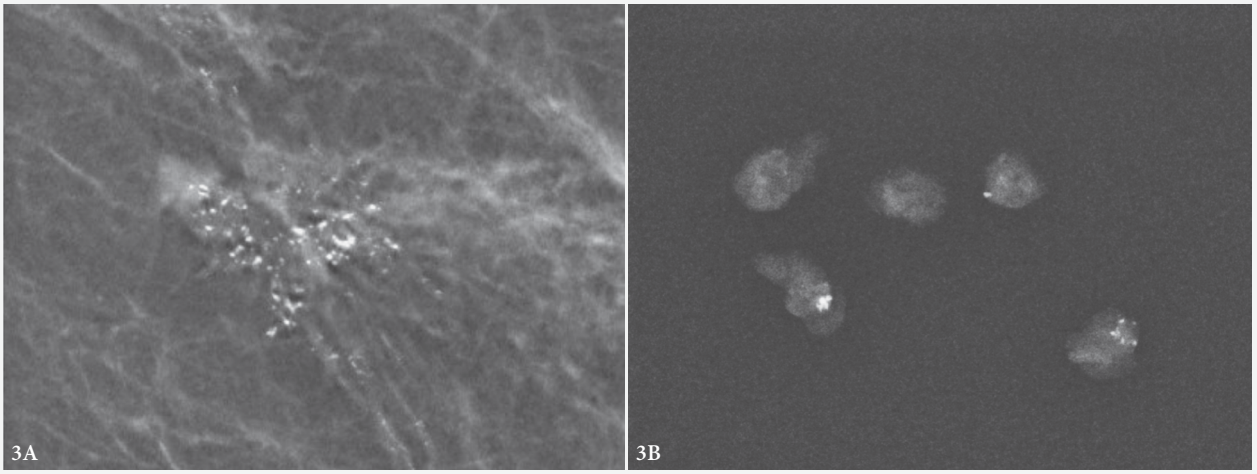
Svakoj pacijentici uzeta je anamneza s naglaskom na koagulopatije, uzimanje antikoagulantne ili antiagregacijske terapije i sklonost alergijama. Ukupno smo imali 4 pacijentice na antiagregacijskoj terapiji, koja se u konzultaciji s njihovim liječnikom nije ukidala. Pacijentice na antikoagulantnoj terapiji nismo imali. Prije zahvata svaka je pacijentica upoznata s razlogom za biopsiju i očekivanim tijekom samog postupka. Sve su obaviještene pacijentice potpisale pristanak na zahvat.

Zahvat se izvodio na mamografskom stolcu, u sjedećem ili bočnome ležećem položaju, ovisno o lokalizaciji suspektne promjene u dojci. Pristup na promjenu biran je tako da igla prolazi najkraći put od kože do promjene. Nakon dezinfekcije kože dana im je lokalna anestezija injiciranjem 10 mL lidokaina supkutano i u dubinu uzduž očekivanog puta biopsijske igle. Za biopsiju je upotrijebljen automatski jednokratni biopsijski sustav s iglom debljine 14 G, duljine 10 cm, duljine žlijeba 2 cm (Tsunami S.r.l, Italija). Za kompresiju dojke tijekom zahvata rabile su se prozirne plastične kompresijske ploče širine otvora za biopsiju 5 × 5 cm. Nakon uzimanja planiranog broja uzoraka izvodila se kontrolna tomosinteza, a pri biopsiji mikrokalcifikata snimali su se uzorci dok je dojka još bila pod kompresijom, da bi se mogli uzeti dodatni uzorci ako postupak ne bude tehnički uspješan. Poslije biopsije nije postavljan marker, jer promjene nismo uklanjali u cijelosti, a nijedna bolesnica nije bila predviđena za neoadjuvantnu terapiju, kada je postavljanje markera obvezatno prema Smjernicama za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava HLZ-a.[45] Na temelju dobivena rezultata radiolog koji je izvodio biopsiju procijenio bi je li patohistološki nalaz sukladan mamografskom ili postoji nesuglasje te je ovisno o tome donesena odluka o daljnjem postupanju (slika 2., slika 3.).

Od početka prosinca 2015. g. do kraja lipnja 2018. g. obavljeno je 179 biopsija dojke vođenih tomosintezom kod 173 pacijentice (u njih šest bioptirane su po dvije promjene). Prosječna dob bila je 57 godina (raspon od 33 do 85 godina). Od 179 promjena njih 99 (55,3%) bioptirano je u ležećem položaju pacijentice, a 80 (44,7%) u sjedećem položaju. Najčešći pristup na promjenu bio je lateromedijalni (91/179 – 50,8%), zatim kraniokaudalni (80/179 – 44,7%), dok je svakako rjeđi bio mediolateralni pristup (8/179 – 4,5%). Kaudokranijalni pristup nismo imali. Nešto je češće bila bioptirana lijeva dojka (98/179 – 54,7%), a najčešća lokalizacija promjene bila je gornji lateralni kvadrant (98/179 – 54,7%). Među bioptiranim promjenama najveću



Slika 2. Spikulirana tvorba bez kalcifikata (lijevo). Kontrolna tomosinteza – sloj s tkivnim defektom u području lezije (desno). Histološka dijagnoza: lobularni karcinom in situ (operativno potvrđeno).
Figure 2. Uncalcified mass with spicules (left). Control tomosynthesis – the slice with tissue defect in the lesion (right). Histologic diagnosis: lobular carcinoma in situ (confirmed at surgery).



Slika 3. Grupirani fini pleomorfni kalcifikati (lijevo). Snimka uzoraka potvrđuje prisutnost kalcifikata (desno). Histološka dijagnoza: duktalni karcinom in situ (operativno potvrđeno).
Figure 3. Cluster of fine pleomorphic calcifications (left). Specimen radiograph confirms the presence of calcifications (right). Histologic diagnosis: ductal carcinoma in situ (confirmed at surgery).

zastupljenost imale su nakupine mikrokalcifikata (133/179 – 74,3%), poremećaji strukture bili su zastupljeni s 13,4% (24/179), a tvorbe s 12,3% (22/179).

Broj uzimanih uzoraka tkiva ovisio je o veličini i vrsti bioptirane promjene. Najčešće je uzimano 5 uzoraka, s rasponom od 3 do 9 uzoraka. U studijama se navode različiti podatci o broju uzoraka po biopsiji, no pri ispitivanju odnosa broja uzoraka i dijagnostičke točnosti našli smo podatke o prosječnoj točnosti od 94 do 97% s pet uzoraka biopsije iglom debljine 14 G.[47,48] Ciljanje i uzimanje uzoraka bilo je tehnički uspješno kod svih 179 biopsija. Kod jedne promjene, zbog prepektoralne lokalizacije, uzorci nisu prikladno uzeti pri prvom pokušaju pa je dojka repozicionirana te su uzorci uspješno uzeti u drugom pokušaju. Ni u jednom slučaju nije se odustalo zbog nemogućnosti vizualizacije suspektne promjene.

Postupak je prosječno trajao 15 minuta (vrijeme u kojem je dojka bila pod kompresijom), što je slično podatcima iz drugih studija, gdje se navodi prosječno trajanje biopsije pod kontrolom tomosinteze od 12 do 15 minuta.[32,33,35,39] Od komplikacija imali smo jedan veći hematom, koji je saniran konzervativno. Infekcija, vazovagalnih reakcija ili alergijskih reakcija nismo imali.

Od 179 bioptiranih promjena patohistološkom analizom dobivena su 44 maligna nalaza (24,6%). Među njima bili su 32 DCIS-a (72,7%) i 12 invazivnih karcinoma (27,3%). Benigne promjene nesigurnoga malignog potencijala bile su zastupljene sa 7,3% (sedam atipičnih duktalnih hiperplazija, četiri intraduktalne

Tablica 1. Pacijentice, postupak i rezultati biopsije širokom iglom (broj biopsija = 179)
Table 1. Patients, procedure and core biopsy results (number of biopsies 179)

Pacijentice, postupak, rezultati/*Patients, procedure, results*	Broj /*Number*	Postotak /*Percentage*	Raspon /*Range*
Prosječna dob pacijentica (godine)/*Average patient age (years)*	57		33 – 85
Položaj za biopsiju/*Position for biopsy*			
ležeći na boku/*lateral decubitus*	99	55,3	
sjedeći/*upright*	80	44,7	
Pristup/*Approach*			
lateromedijalni/*lateromedial*	91	50,8	
kraniokaudalni/*craniocaudal*	80	44,7	
mediolateralni/*mediolateral*	8	4,5	
Prosječan broj uzoraka/*Average number of samples*	5		3 – 9
Prosječno trajanje postupka (minute)/*Mean procedure time (minutes)*	15		8 – 30
Vrste promjena/*Type of lesions*			
mikrokalcifikati/*microcalcifications*	133	74,3	
poremećaji strukture/*architectural distortions*	24	13,4	
tvorbe/*masses*	22	12,3	
Nalazi biopsija/*Biopsy findings*			
benigni/*benign*	122	68,2	
benigni nesigurnoga malignog potencijala/*benign of uncertain malignant potential*	13	7,3	
neinvazivni duktalni karcinom/DCIS/*noninvasive ductal carcinoma/DCIS*	32	17,9	
invazivni karcinom/*invasive carcinoma*	12	6,7	

papilomatoze, jedna atipična lobularna hiperplazija i jedan lobularni karcinom *in situ*). Kod 122-je promjene (68,2%) patohistološki je nalaz bio benigan. Među benignim rezultatima biopsije u jedne smo pacijentice imali nesuglasje između patohistološkog i mamografskog nalaza te je preporučena otvorena biopsija uz prethodnu markaciju vođenu tomosintezom. Konačan patohistološki nalaz bio je invazivni duktalni karcinom. Pacijenticama s malignim nalazima i benignim promjenama nesigurnoga malignog potencijala (ukupno 31,8% bioptiranih promjena) preporučen je kirurški tretman. Od njih 57 za 35 smo imali uvid u konačne patohistološke nalaze (bile su podvrgnute kirurškom liječenju u našoj ustanovi). Konačan patohistološki nalaz kod četiri pacijentice bio je u višoj kategoriji nego nalaz biopsije (za dvije atipične duktalne hiperplazije i dva DCIS-a operativni nalaz bio je invazivni duktalni karcinom). Uzevši u obzir sve navedeno, konačan udio malignih nalaza u našem materijalu bio je 26,3%. U drugim studijama našli smo podatke o udjelu malignih nalaza dobivenih biopsijom vođenom mamografski od 21 do 55%.[10,33,36,49–51] Ovi postotci uvelike ovise o vrsti bioptiranih promjena, a u našem materijalu prevladavali su mikrokalcifikati, s čak 74%, dok su tvorbe bile zastupljene sa svega 12% (njih smo bioptirali uglavnom pod kontrolom ultrazvuka), što objašnjava ovakav rezultat. U jedne pacijentice s izrazito malenom promjenom, čiji je nalaz biopsije bio invazivni duktalni karcinom, kirurškim zahvatom nije nađen malignitet. Ponovnim pregledom uzoraka biopsije potvrđena je dijagnoza invazivnog karcinoma te smo zaključili da je maligni dio promjene potpuno uklonjen biopsijom.

Osnovni podatci o pacijenticama, postupku i rezultatima biopsije navedeni su na tablici 1.

Prema navedenim podatcima, među benignim promjenama nesigurnoga malignog potencijala bilo je 25% podcijenjenih (za dvije od osam operiranih promjena konačna dijagnoza bila je invazivni karcinom). Stopa podcijenjenosti DCIS-a iznosila je 14,3% (kod dvije od 14 operiranih prisutna je bila invazivna komponenta). Kod svih benignih nalaza preporučeno je praćenje s kontrolnom tomosintezom nakon 6, 12 i 24 mjeseca.[46] Za promjene bioptirane do kraja travnja 2017. g. istekao je period praćenja (71 benigna promjena od ukupno 108 biopsija u tom razdoblju). Za to vrijeme jedna od promjena imala je znakove progresije pa je ponovo učinjena biopsija koja je pokazala invazivni karcinom. Većina ostalih benignih promjena bila je stacionarna, a nekoliko ih je nestalo. Prema tome, ukupno smo imali dva lažno negativna nalaza (dva od 71 benignog nalaza biopsije na kraju su bila invazivni karcinomi), što iznosi 2,8% od ukupnog broja benignih nalaza u završenom periodu praćenja. U tom su razdoblju, od ukupno 29 promjena operiranih u našoj ustanovi za koje smo imali dostupne patohistološke nalaze, 22-je imale konačan maligni patohistološki nalaz, a biopsijom je dijagnosticirano njih 19 (za dva benigna nalaza biopsije i jednu promjenu nesigurnoga malignog potencijala konačna je dijagnoza bila invazivni karcinom). Sve maligne promjene dobivene biopsijom i operirane u našoj ustanovi tijekom tog

Tablica 2. Pokazatelji pouzdanosti metode
Table 2. Indicators of the reliability of the method

Stopa lažno negativnog nalaza /*False negative rate*	Stopa podcjenjivanja promjena nesigurnoga malignog potencijala /*Underestimation rate for lesions of uncertain malignant potential*			Stopa podcjenjivanja DCIS-a /*Underestimation rate for DCIS*
2,8%	25%			14,3%
osjetljivost/*sensitivity*	**specifičnost/*specificity***	**PPV**	**NPV**	**točnost/*accuracy***
86,4%	100%	100%	70%	89,7%

razdoblja potvrđene su i operativno. Stoga na uzorku operiranih pacijentica s nama poznatim konačnim patohistološkim nalazima u periodu završenog praćenja možemo utvrditi da je osjetljivost metode u dijagnostici malignih promjena bila 86,4%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) 100%, negativna prediktivna vrijednost (NPV) 70%, a točnost 89,7% (tablica 2.).

Rasprava

Biopsija dojke vođena tomosintezom relativno je kratko u kliničkoj primjeni i još ne postoji velik broj studija koje uspoređuju rezultate njezina provođenja s rezultatima stereotaksijske biopsije, pogotovo ne na velikim uzorcima. U objavljenim radovima ističe se prednost ove metode u odnosu prema konvencionalnoj stereotaksijskoj biopsiji. Neki autori navode problem biopsije finih kalcifikata, koji mogu biti teško vidljivi na slojevnoj snimci, što može dovesti do potrebe konverzije u stereotaksijski postupak.[34,52] Drugi opisuju jednak klinički učinak obiju metoda u biopsiji mikrokalcifikata.[35] Mi smo sve promjene u postupku biopsije identificirali tomosintezom, bez uporabe 2D mamografije, premda uređaj ima mogućnost obaju načina rada.

Većina se autora pri postupku biopsije dojke vođene tomosintezom služila vakuumskom tehnikom uzimanja uzoraka. S obzirom na vjerojatnost potpunog uklanjanja promjene ovom metodom, rutinska je praksa postavljanje markera na mjestu biopsije.[53] Prema smjernicama NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) iz 2018. godine, marker se postavlja da bi se mogao identificirati položaj promjene kad je potpuno uklonjena i kad nestane za vrijeme neoadjuvantne terapije.[46] Badan i suradnici ističu da se prisutnost ostatne promjene nakon biopsije može iskoristiti kao prirodni marker za kasniji kirurški zahvat ili praćenje.[54] Mi smo biopsije izvodili s pomoću igle debljine 14 G, promjene nismo uklanjali u cijelosti te nismo postavljali marker. Na kontrolnoj tomosintezi, pri biopsijama promjena bez kalcifikata, na slojevnim smo snimkama uvijek identificirali postbiopsijsku šupljinu, što smo iskoristili kao potvrdu ispravno uzetih uzoraka. Shin i suradnici također ističu prednost prikaza biopsijske šupljine u bioptiranoj promjeni kao potvrde uspješno uzetih uzoraka, osobito pri migraciji klipa.[34]

U Općoj bolnici Karlovac tijekom razdoblja od 31 mjeseca obavljeno je 179 biopsija dojke vođenih tomosintezom. To je znatno više od preporučenog minimuma od 25 biopsija na godinu, a prema smjernicama koje propisuje Europsko društvo za slikovnu dijagnostiku dojke (engl. *European Society of Breast Imaging* – EUSOBI), radi postizanja zadovoljavajućeg stupnja kompetencije.[55] Prosječno trajanje postupka bilo je kao i u drugim studijama. Nijedanput nismo odustali od biopsije zbog nemogućnosti vizualizacije suspektne promjene, što je iskustvo i drugih autora kod primjene ove metode.

Prema vrsti, tri četvrtine bioptiranih promjena u našem materijalu bile su nakupine mikrokalcifikata. U literaturi se navodi porast udjela nekalcificiranih promjena kod biopsije vođene tomosintezom, jer se one lakše ciljaju ovom metodom nego stereotaksijskom biopsijom.[32,39] Viala i suradnici imali su udio promjena bez kalcifikata od čak 48%.[37] Mi smo većinu ovih promjena ipak bioptirali pod ultrazvučnim vođenjem.

Stope lažno negativnih nalaza i podcjenjivanja promjena u dojci pri biopsijama vođenima mamografski vrlo su različite u literaturi. Niže su za vakuumsku biopsiju, kod koje se uzima veća količina tkiva iz suspektne promjene pa je samim time manja vjerojatnost da maligni dio promjene ne bude uzorkovan. No i za tu biopsiju postoje velika odstupanja od studije do studije, dijelom stoga što se rabe različite debljine igala pa su podatci teško usporedivi. Za stope lažno negativnih nalaza našli smo podatke u literaturi od 0,45 do 8,9%.[49,50,51,56] Stope podcjenjivanja kreću se od 13 do 50% za benigne promjene nesigurnoga malignog potencijala te od 4 do 28% za DCIS.[10,49,51,54,57–61] Mi smo biopsije izvodili s pomoću široke igle debljine 14 G jer ne raspolažemo opremom za vakuumsku biopsiju, koja je znatno skuplja. S našom stopom lažno negativnih nalaza od 2,8%, stopom podcjenjivanja benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala od 25% i stopom podcjenjivanja DCIS-a od 14,3% kretali smo se u okviru referiranih vrijednosti drugih autora. Iako primjena vakuumske biopsije i upotreba debljih igala povećavaju dijagnostičku točnost biopsije, ne mogu potpuno ukloniti rizik od nedijagnosticiranja ili podcjenjivanja maligne bolesti.[61]

Zaključak

Biopsija dojke vođena tomosintezom metoda je koja omogućava tkivnu dijagnostiku promjena vidljivih to-

mosintezom, a koje nisu vidljive na 2D mamografskim snimkama. S pomoću te metode uspješno se uzimaju uzorci i iz promjena koje ne sadržavaju kalcifikate te su posebno zahtjevne za uzorkovanje stereotaksijskim načinom. S obzirom na to da se tomosintezom dobiva izravna informacija o dubini promjene, bez potrebe za dodatnim snimanjem i triangulacijom, izvodi se s manjim brojem ekspozicija od onih pri stereotaksijskoj biopsiji. Reidentificiranje i ciljanje promjene brži su, a ukupno trajanje postupka kraće od stereotaksijskoga. Problem mogu biti nakupine amorfnih kalcifikata koji su teže vidljivi tomosintezom. Zbog jednostavnosti i lakoće izvođenja tomosinteza se može primijeniti i za vođenje biopsija onih promjena koje se vide 2D mamografijom.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb; 2018.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2005. Bilten br. 28. Zagreb; 2007.
3. *Shah R, Rosso K, Nathanson SD.* Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. World J Clin Oncol 2014;5(3):283–98.
4. *Preece PE, Hunter SM, Duguid HL, Wood RA.* Cytodiagnosis and other methods of biopsy in the modern management of breast cancer. Semin Surg Oncol 1989;5(2):69–81.
5. *Willems SM, van Deurzen CH, van Diest PJ.* Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. J Clin Pathol 2012;65(4):287–92.
6. *Lukasiewicz E, Ziemiecka A, Jakubowski W, Vojinovic J, Bogucevska M, Dobruch-Sobczak K.* Fine-needle versus core--needle biopsy – which one to choose in preoperative assessment of focal lesions in the breasts? Literature review. J Ultrason 2017;17(71):267–74.
7. *Layfield LJ, Dodd LG.* Cytologically low grade malignancies: an important interpretative pitfall responsible for false negative diagnoses in fine-needle aspiration of the breast. Diagn Cytopathol 1996;15(3):250–9.
8. *Parker SH, Burbank F, Jackman RJ i sur.* Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. Radiology 1994;193(2):359–64.
9. *Britton P.* Fine needle aspiration or core biopsy. The Breast 1999;8:1–4.
10. *Verkooijen HM.* Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. Int J Cancer 2002;99:853–9.
11. *Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R i sur.* Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. Br J Cancer 2004;90(3):595–600.
12. *Park HL, Kim LS.* The Current Role of Vacuum Assisted Breast Biopsy System in Breast Disease. J Breast Cancer 2011; 14(1):1–7.
13. *Frazee RC, Roberts JW, Symmonds RE i sur.* Open vs stereotactic breast biopsy. Am J Surg 1996;172:491–3.
14. *White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF.* Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. Ann Surg 2001;233(6):769–77.
15. *Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP i sur.* Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report. Comparative Effectiveness Reviews br. 139. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK246878/. Pristup: 10. 5. 2019.
16. *Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K.* Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. Ann Intern Med 2010;152(4):238–46.
17. *Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK i sur.* Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1784–92.
18. *Helvie MA.* Digital Mammography Imaging: Breast Tomosynthesis and Advanced Applications. Radiol Clin North Am 2010;48(5):917–29.
19. *Destonius S, Morgan R, Arieno A.* Digital Breast Tomosynthesis: Principles and Practice. Curr Radiol Rep 2016;4:15.
20. *US Food and Drug Administration.* Selenia Dimensions 3D System–P080003. Premarket Approval (PMA). Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P080003. Pristupljeno: 10. 5. 2019.
21. *Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D i sur.* Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. Br J Radiol 2012;85(1019):e1074–82.
22. *Houssami N, Skaane P.* Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. Breast 2013; 22(2):101–8.
23. *Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R.* Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observation study. AJR Am J Roentgenol 2013;200(6):1401–8.
24. *Skaane P, Bandos AI, Gullien R i sur.* Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. Radiology 2013;267(1):47–55.
25. *Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE i sur.* Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. Radiology 2013;266(1):104–13.
26. *Caumo F, Bernardi D, Ciatto S i sur.* Incremental effect from integrating 3D-mammography (tomosynthesis) with 2D-mammography: increased breast cancer detection evident for screening centres in a population-based trial. Breast 2014; 23(1):76–80.
27. *Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MGC, Willsher P, Cooke J, Duncan KA.* Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK Retrospective Study (TOMMY Trial). Radiology 2015;277(3):697–706.
28. *Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S.* Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmo breast tomosynthesis screening trial, a population-based study. Eur Radiol 2016;26(1):184–90.
29. *Skaane P, Sebuodegard S, Bandos AI i sur.* Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. Breast Cancer Res Treat 2018;169 (3):489–96.
30. *Dershaw DD, Liberman L.* Stereotactic breast biopsy: indications and results. Oncology 1998;12(6):907–16.

31. *Huang ML, Adrada BE, Candelaria R, Thames D, Dawson D, Yang WT.* Stereotactic Breast Biopsy: Pitfalls and Pearls. Tech Vasc Interv Radiol 2014;17(1):32–9.
32. *Schrading S, Distelmaier M, Dirrichs T i sur.* Digital breast tomosynthesis-guided vacuum-assisted breast biopsy: initial experiences and comparison with prone stereotactic vacuum-assisted biopsy. Radiology 2015;274(3):654–62.
33. *Ariaratnam NS, Little ST, Whitley MA, Ferguson K.* Digital breast Tomosynthesis vacuum assisted biopsy for Tomosynthesis-detected Sonographically occult lesions. Clin Imaging 2018;47:4–8.
34. *Shin K, Teichgraeber D, Martaindale S, Whitman G.* Tomosynthesis-Guided Core Biopsy of the Breast: Why and How to Use it. J Clin Imaging Sci 2018;8:28.
35. *Waldherr C, Berclaz G, Altermatt HJ i sur.* Tomosynthesis-guided vacuum-assisted breast biopsy: A feasibility study. Eur Radiol 2016;26:1582–9.
36. *Patel BK, Covington M, Pizzitola VJ i sur.* Initial Experience of Tomosynthesis-Guided Vacuum-Assisted Biopsies of Tomosynthesis-Detected (2D Mammography and Ultrasound Occult) Architectural Distortions. AJR Am J Roentgenol 2018;210(6):1395–400.
37. *Viala J, Gignier P, Perret B i sur.* Stereotactic vacuum-assisted biopsies on a digital breast 3D-tomosynthesis system. Breast J 2013;19(1):4–9.
38. *Jonna AR, Sam KQ, Huynh PT.* Stereotactic breast biopsies: An update in the era of digital tomosynthesis. Appl Radiol 2018;47(9):17–20.
39. *Bahl M, Maunglay M, D'Alessandro HA, Lehman CD.* Comparison of Upright Digital Breast Tomosynthesis-guided versus Prone Stereotactic Vacuum-assisted Breast Biopsy. Radiology 2019;290(2):298–304.
40. *Grimm L.* Clinical Benefits of Tomosynthesis Guided Breast Biopsy. Hologic. Dostupno na: https://www.hologic.com/sites/default/files/Grimm_WhitePaper_2018_Clinical%20Benefits%20of%20Tomosynthesis%20Guided%20Breast%20Biopsy.pdf. Pristupljeno: 10. 5. 2019.
41. *Brennan SB, D'Alessio D, Liberman L, Giri D, Brogi E, Morris EA.* Cancelled stereotactic biopsy of calcifications not seen using the stereotactic technique: do we still need to biopsy? Eur Radiol 2014;24(4):907–12.
42. *Jackman RJ, Marzoni FA Jr.* Stereotactic histologic biopsy with patients prone: technical feasibility in 98% of mammographically detected lesions. AJR Am J Roentgenol 2003;180(3):785–94.
43. *Verkooijen HM, Peeters PH, Borel Rinkes IH i sur.* Risk factors for cancellation of stereotactic large core needle biopsy on a prone biopsy table. Br J Radiol 2001;74(887):1007–12.
44. *Rageth CJ, O'Flynn EAM, Comstock C i sur.* First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat 2016;159(2):203–13.
45. *Hrvatsko senološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo radiologa HLZ-a, Hrvatsko društvo za kliničku citologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a.* Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava HLZ-a. Zagreb: HLZ; 2018.
46. *Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E i sur.* Breast Cancer Screening and Diagnosis. 3. verzija. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(11):1362–89.
47. *Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP; Abramson AF, Deutch BM, Hann LE.* Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? Radiology 1994;192(3):793–5.
48. *Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR i sur.* Percutaneous core biopsy of the breast: Effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. AJR Am J Roentgenol 1996;166:341–6.
49. *Jackman RJ, Marzoni FA, Rosenberg JJ.* False-Negative Diagnoses at Stereotactic Vacuum-Assisted Needle Breast Biopsy: Long-Term Follow-Up of 1,280 Lesions and Rewiev of the Literature. AJR Am J Roentgenol 2009;192:341–51.
50. *Jackman RJ, Nowels KW, Rodriquez-Soto J, Marzoni FA Jr, Finkelstein SI, Shepard MJ.* Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. Radiology 1999;210(3):799–805.
51. *Bae S, Yoon JH, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK.* Breast Microcalcifications: Diagnostic Outcomes According to Image-Guided Biopsy Method. Korean J Radiol 2015;16(5):996–1005.
52. *Horvat JV, Keating DM, Rodrigues-Duarte H, Morris EA, Mango VL.* Calcifications at Digital Breast Tomosynthesis: Imaging Features and Biopsy Techniques. Radiographics 2019;39(2):307–18.
53. *Ames V, Britton P.* Stereotactically guided breast biopsy: a review. Insights Imaging 2011;2(2):171–6.
54. *Badan GM, Roveda JD, Piato S i sur.* Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. Radiol Bras 2016;49(1):6–11.
55. *Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I.* Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. Eur Radiol 2007;17(2):581–8.
56. *Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N.* The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer with an analysis of false-negative cases. Ann Surg 2005;242(5):701–7.
57. *Jackman RJ, Burbank F, Parker SH i sur.* Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. Radiology 2001;218(2):497–502.
58. *Plantade R, Hammou JC, Fighiera M, Aubanel D, Scotto A, Gueret S.* Underestimation of breast carcinoma with 11-guage stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. J Radiol 2004;85(4 Pt 1):391–401.
59. *Burak WE, Owens KE, Tighe MB i sur.* Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions. Arch Surg 2000;135(6):700–3.
60. *Darling MLR, Smith DN, Lester SC i sur.* Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast bipsy: results of surgical excision. AJR Am J Roentgenol 2000;175:1341–6.
61. *Sohn V, Arthurs Z, Herbert G i sur.* Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. Ann Surg Oncol 2007;14(9):2497–501.

Liječ Vjesn 2019;141:361–365
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-46

Izvorni rad | Original article

Hereditarna hemoragijska teleangiektazija – pregled literature i prikaz vlastitih iskustava

Hereditary haemorrhagic telangiectasia – systematic review and single center experience

Marija Ivić[1]✉, Božo Radić[2], Rajko Kušec[1], Vlatko Pejša[1], Ivica Grgurević[2], Zdravko Mitrović[1]

[1] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava
[2] Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava

Deskriptori
HEREDITARNA HEMORAGIJSKA TELEANGIEKTAZIJA – dijagnoza, genetika, komplikacije, liječenje; EPISTAKSA – etiologija; SIDEROPENIČNA ANEMIJA – etiologija; GASTROINTESTINALNO KRVARENJE – etiologja; ARTERIJSKOVENSKE MALFORMACIJE – etiologija; RETROSPEKTIVNE STUDIJE

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Cilj je ovog rada prikazati klinička iskustva našeg centra s oboljelima od hereditarne hemoragijske teleangiektazije (HHT). Prikazali smo kliničku sliku svojih bolesnika, nove dijagnostičke i terapijske mogućnosti, kao i svjetske smjernice u dijagnostici bolesti. *Ispitanici i metode:* U ovu retrospektivnu studiju uključeno je 13-ero bolesnika liječenih u Klinici za unutarnje bolesti KB-a Dubrava u razdoblju od 2008. do 2017. godine. *Rezultati:* Bilo je 9 muškaraca i 4 žene u dobi između 45 i 80 godina (medijan 70 godina). Svih 13-ero bolesnika prezentiralo se sideropeničnom anemijom i rekurentnim epistaksama koje su ujedno bile i najraniji znak bolesti. Dvanaestero bolesnika imalo je mukokutane teleangiektazije, a njih devetero gastrointestinalna krvarenja. U jednog bolesnika dokazana je pulmonalna, a kod još jednoga hepatalna arteriovenska malformacija. Nakon medijana praćenja od 60 mjeseci devetero je bolesnika živo, a njih četvero preminulo je. *Zaključci:* Prava dijagnoza bolesti u većine naših bolesnika postavljena je tek u starijoj dobi iako su se simptomi javljali i puno prije. U Republici Hrvatskoj ne postoje točni podaci o broju oboljelih, kao ni smjernice za otkrivanje i liječenje komplikacija bolesti. Nužno je formiranje multidisciplinarnih timova radi unaprjeđenja dijagnostike, ranijeg otkrivanja komplikacija bolesti te sveobuhvatnijeg praćenja bolesnika.

Descriptors
TELANGIECTASIA, HEREDITARY HEMORRHAGIC – complications, diagnosis, genetics, therapy; EPISTAXIS – etiology; ANEMIA, IRON-DEFICIENCY – etiology; GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE – etiology; ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS – etiology; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Aim:* The aim of this study is to present our center's clinical experience with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Herein, we showed clinical presentations of our patients, new diagnostic and therapeutic options, as well as the international guidelines for HHT diagnosis. *Patients and methods:* In this retrospective study, we identified 13 patients that were treated at the Department of Medicine, Clinical Hospital Dubrava from 2008 to 2017. *Results:* There were nine men and four women aged between 45 and 80 years (median 70 years). All 13 patients presented with sideropenic anaemia and recurrent epistaxis that was the earliest sign of the disease. Twelve patients had mucocutaneous telangiectasia, and nine patients were presented with gastrointestinal bleeding. One patient was diagnosed with pulmonary arteriovenous malformation, and the other one with hepatic malformation. After a median follow-up of 60 months, nine patients are alive, and four patients died. *Conclusion:* Most of our patients were diagnosed in older age, although the symptoms appeared much earlier in life. There are no data on the number of patients with HHT in the Republic of Croatia. Also, guidelines for diagnosis and screening for complications are lacking. Therefore, it is necessary to form a multidisciplinary team for diagnostic improvement, early detection of complications, and more intensive monitoring of patients.

Hereditarna hemoragijska teleangiektazija (HHT) ili Rendu-Osler-Weberova bolest autosomno je dominantno nasljedna bolest karakterizirana poremećajem u razvoju krvnih žila. Bolest se može očitovati na različite načine kao što su epistakse, gastrointestinalna krvarenja, teleangiektazije kože i sluznica te arteriovenske malformacije različitih organskih sustava. Prevalencija bolesti različita je u svijetu, a iznosi 1 : 5000 – 8000.[1–4] Dijagnoza se postavlja prema tzv. kriterijima s Curaçaa (engl. *Curaçao's diagnostic criteria*). Riječ je o otoku u Karipskom moru gdje je među afroameričkim stanovništvom utvrđena gotovo trostruko veća prevalencija HHT-a (1 : 1330) nego u općoj populaciji.[5] Dosad je opisano više od 600 različitih mutacija koje dovode do HHT-a.[6] Moguće su mutacije u tri gena koji su dio signalnog puta TGF-β: u genu za endoglin (ENG) specifičnom za tip 1 bolesti, u genu za kinazu 1 sličnu aktivinskom receptoru (engl. *activin receptor-like kinase 1* – ACVRL1) za tip 2 bolesti i u genu SMAD4 specifičnom za sindrom preklapanja juvenilne polipoze i HHT-a što se javlja uglavnom u pedijatrijskoj dobi i u manje od 1% bolesnika.[7] Mutacije

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. Marija Ivić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb; e-mail: mivic@kbd.hr

Primljeno 1. veljače 2019., prihvaćeno 22. listopada 2019.

Tablica 1. Kriteriji s Curaçaa
Table 1. Curaçao's diagnostic criteria

Kriterij/*Criterion*	Opis/*Description*
Epistakse /*Epistaxis*	Spontane i ponavljane /*Spontaneous and recurrent*
Teleangiektazije /*Telangiectasia*	Multiple i karakterističnih lokalizacija /*Multiple and characteristic sites*
Arteriovenske malformacije /*Arteriovenous malformation*	Pulmonalne, gastrointestinalne, moždane/*Pulmonary, gastrointestinal, cerebral*
Obiteljska anamneza /*Family history*	Prvi rođak s dijagnozom HHT-a /*A first degree relative with HHT*

Tri i više kriterija – definitivna dijagnoza; dva kriterija – suspektni HHT; jedan kriterij – manje vjerojatna dijagnoza HHT-a/*Three and more criteria – definite diagnosis, two criteria – possible HHT, one criterion – unlikely diagnosis of HHT*

Tablica 2. Značajke bolesnika i kliničke prezentacije
Table 2. Characteristics of patients and clinical presentations

Broj bolesnika/*Number of patients*	13
Dob (godine)/*Age (years)*	45 – 80
Medijan dobi/*Median age*	70
Spol (M/Ž)/*Sex (M/F)*	9 / 4
Sideropenična anemija/*Iron deficiency anemia*	13
Epistakse/*Epistaxis*	13
Mukokutane teleangiektazije /*Mucocutaneous telangiectasia*	12
Gastrointestinalni AVM-i/*Gastrointestinal AVM*	9
Jetreni AVM-i/*Hepatal AVM*	1
Plućni AVM-i/*Pulmonary AVM*	1

AVM – arteriovenske malformacije/*arteriovenous malformations*

tih gena dovode do poremećaja u translaciji triju skupina proteina u signalnom putu TGF-β u vaskularnim endotelnim stanicama, što rezultira poremećajima angiogeneze te nastankom krhkih i tortuotično dilatiranih kapilara i postkapilarnih venula.[7] Nastale vaskularne lezije dijele se u dvije skupine: arteriovenske malformacije (AVM) i teleangiektazije (proširene venule, kapilare ili arteriole promjera od 0,1 do 1 mm koje su vidljive na površini kože ili sluznice).[8] Bolest ima brojne kliničke manifestacije ovisno o tipu bolesti i o dobi bolesnika. Njezini znakovi mogu biti prisutni već u trenutku rođenja, ali se u većine bolesnika počinju pojavljivati tek u adolescentnom razdoblju ili, češće, nakon četrdesete godine. Vaskularne lezije najčešće zahvaćaju gastrointestinalni sustav, zatim središnji živčani sustav, jetru i pluća. Najučestalije su teleangiektazije želuca, a nešto rjeđe teleangiektazije tankog i debelog crijeva. Upravo su recidivirajuća gastrointestinalna krvarenja jedna od tipičnih prezentacija bolesti. Iako mogu biti prisutne i u ranijim godinama života, teleangiektazije u probavnom sustavu najčešće se pojavljuju u srednjoj dobi i progresivno razvijaju s godinama.[9] Trećina bolesnika starijih od 40 godina ima ponavljana ili okultna krvarenja koja rezultiraju mikrocitnom anemijom refraktornom na primjenu peroralnih pripravaka željeza.[10,11] AVM pluća može dovesti do teških komplikacija kao što su plućna hipertenzija te apscesi mozga. U otprilike trećine bolesnika javljaju se jetreni AVM-i koji su najčešće asimptomatski, ali pri većim fistulama može doći do razvoja srčane dekompenzacije, hepatosplenomegalije, portalne encefalopatije i portalne hipertenzije.[4] Epistakse nastaju kao posljedica teleangiektazija smještenih u sluznici nosa. Nosna krvarenja obično su najraniji (pojavljuju se već tijekom djetinjstva ili adolescentnog razdoblja), ali i najčešći znak bolesti. Prema različitim studijama, u vrlo malog dijela bolesnika krvarenja su sporadična, dok više od polovice bolesnika ima gotovo svakodnevna nosna krvarenja, što je najčešći uzrok sideropenične anemije.[12,13] Specifične lokacije teleangiektazija izvan nosa i probavnog sustava jesu usnice, jezik, bukalna sluznica i jagodice prstiju. Obično nisu prisutne u ranijim godinama, a najčešće se pojavljuju tek oko četrdesete godine.[9,10] Mogu biti opsežnije, ali obično su samo kozmetički problem.

Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju međunarodno utvrđenih kriterija s Curaçaa (engl. *Curaçao's diagnostic criteria*): obiteljska anamneza (roditelji, brat ili sestra s dijagnozom HHT-a), ponavljane epistakse, AVM-i različitih organskih sustava i teleangiektazije tipičnih lokacija (usnice, nos, bukalna sluznica).[14] Tri i više kriterija čine definitivnu dijagnozu, dva kriterija suspektni HHT, dok samo jedan kriterij znači manje vjerojatnu dijagnozu HHT-a (tablica 1.).

U ovom radu opisali smo kliničke prezentacije bolesnika liječenih u Kliničkoj bolnici Dubrava i usporedili ih sa svjetskim smjernicama u dijagnostici i liječenju ove bolesti.

Bolesnici i metode

Pretragom bolničkog informatičkog sustava prikupljeni su podaci o 13 bolesnika liječenih u zavodima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od 2008. do 2017. godine. Promatrani su ovi parametri: simptomi i znakovi pri prvoj prezentaciji bolesti, obiteljska anamneza, laboratorijski nalazi i slikovni prikazi te preživljenje. Za statistiku su upotrijebljene deskriptivne statističke metode. Slike naših bolesnika prikazane u članku uzeli smo nakon što smo ih o tome informirali i dobili njihov potpisani pristanak za objavu.



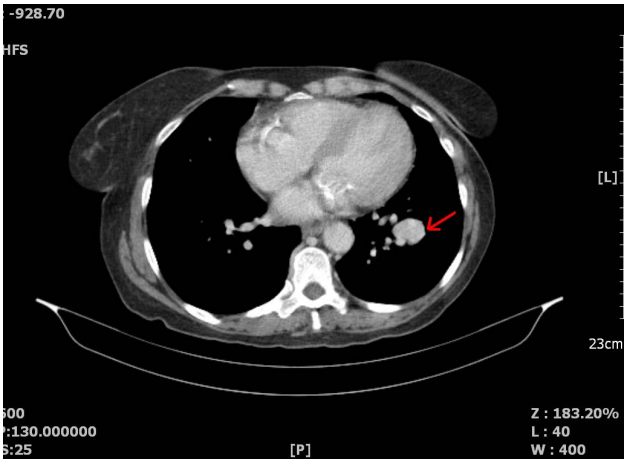
Slika 1.a. Teleangiektazije na jagodicama prstiju
Figure 1a. Fingertips telangiectasia



Slika 1.b. Teleangiektazije na jeziku
Figure 1b. Tongue telangiectasia



Slika 2. Teleangiektazije želuca
Figure 2. Gastric telangiectasia



Slika 3. Plućna arteriovenska malformacija
Figure 3. Pulmonary arteriovenous malformation

Rezultati

Bolesnici, od kojih je bilo devet muškaraca i četiri žene, u trenutku postavljanja dijagnoze imali su između 45 i 80 godina, s medijanom dobi od 70 godina (tablica 2.). Bolest se najčešće prezentirala sideropeničnom anemijom, epistaksama, mukokutanim teleangiektazijama te gastrointestinalnim krvarenjem. Svih 13-ero bolesnika imalo je sideropeničnu anemiju, a razina hemoglobina u krvi pri prvoj prezentaciji bolesti bila je između 54 i 100 g/L (prosječna vrijednost 73 g/L). U devetero bolesnika nužna je bila hitna transfuzija krvi, a kod njih svih u određenom je trenutku bila potrebna intravenska aplikacija željeza. Također, svi bolesnici u jednom su se trenutku prezentirali epistaksom. Epistaksa je ujedno bila i najraniji simptom bolesti; u većine bolesnika počela se pojavljivati već tijekom adolescentnog razdoblja. Kod dva bolesnika epistakse su bile toliko učestale i obilne da su nalagale ponavljane tamponade nosa. Dvanaestero pacijenata imalo je mukokutane teleangiektazije (slike 1.a i 1.b) koje su postale vidljive tek oko četrdesete godine i s vremenom su bile sve izraženije. Desetero pacijenata prezentiralo se krvarenjem iz AVM-a probavnog trakta (slika 2.). Kod jednog bolesnika krvarenja su bila okultnog tipa, dok se u ostalih sedam bolesnika krvarenje prezentiralo hematemezom ili melenom. Kod sedam bolesnika u više su navrata rađene endoskopske intervencije radi koagulacije krvarećih AVM-a s pomoću argonskoga plazmatskog koagulatora (APC). U jednog je bolesnika dokazan pulmonalni AVM (slika 3.), a kod još jednoga hepatalni AVM (opisani radiološkim pretragama, bez reperkusije na stanje bolesnika). Jedan bolesnik imao je apsces kralježnične moždine. Sedam bolesnika imalo je nedvojbeno pozitivnu obiteljsku anamnezu, a kod nekih su među prvim rođacima opisani i smrtni ishodi bolesti kao posljedica različitih komplikacija zbog nepravodobno prepoznate bolesti i nepostavljene dijagnoze. Nakon medijana praćenja od 60 mjeseci devetero je pacijenata živo, a četiri su preminula u dobi između 77 i 80 godina. Jedan bolesnik umro je od posljedica krvare-

nja iz AVM-a tankog crijeva refraktornog na ponavljane endoskopske i angioradiološke intervencije, jedna bolesnica zbog urosepse, jedan bolesnik zbog metastatskog karcinoma pluća, a jedan zbog dekompenzirane ciroze jetre.

Rasprava

Naši rezultati u pogledu komplikacija bolesti većim se dijelom podudaraju s dosad objavljenim rezultatima svjetskih studija. Međutim, istraživanje je provedeno na malenom broju bolesnika i podaci su dobiveni retrospektivno. Velik dio bolesnika prvotno se prezentirao sideropeničnom anemijom refraktornom na primjenu peroralnog željeza, stoga su hematolozi često prvi specijalisti koji postavljaju dijagnozu i prate bolesnika. Znatan dio bolesnika hitno se javlja specijalistima ORL-a ili gastroenterolozima zbog krvarenja. Pojedine potencijalno smrtonosne komplikacije bolesti (AVM pluća i jetre, apscesi kralježnične moždine) kod naših su bolesnika otkrivene slučajno, radiološkim metodama koje su rađene u druge svrhe. Upravo je zato nužno određivanje jasnih smjernica za dijagnozu, probir bolesti i liječenje. Svjetske smjernice za probir bolesnika izdala je međunarodna organizacija *Cure HHT* koja ima više tisuća članova multidisciplinarnih timova diljem svijeta, a osnovana je radi edukacije bolesnika i medicinskog osoblja te pronalaženja prihoda za nova istraživanja i liječenje bolesnika (https://curehht.org/). Probir uključuje anamnezu i detaljan klinički pregled da bi se postavila dijagnoza na osnovi kriterija s Curaçaa, a poslije proveo i probir na plućne i cerebralne AVM-e. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju navedenih kriterija, ali se preporučuje obaviti i gensko testiranje na mutacije za proteine ENG, ACVRL1 i SMAD4. Iako s obzirom na velik broj mutacija gensko testiranje katkad može biti nepouzdano, ono se ipak preporučuje zbog razvoja novih terapijskih mogućnosti i radi obiteljskog probira bolesnika. Analiza se obavlja u samo nekoliko svjetskih centara, a potpune informacije o ustanovama, procesu te probiru bolesnika dostupne su na prethodno navedenoj internetskoj stranici organizacije *Cure* HHT. Na *web*-stranici http://arup.utah.edu/database/HHT/ navedene su sve dosad poznate genske varijacije za proteine ENG i AVCRL1. Prema objavljenim smjernicama, probir bolesnika na plućne AVM-e savjetuje se već u ranoj adolescentnoj dobi s obzirom na visok rizik od mogućih smrtonosnih komplikacija kao što su moždani apscesi, cerebrovaskularni inzulti, plućna hipertenzija i migrene.[15,16] Osobito se naglašava probir mladih žena/trudnica s otprije poznatom dijagnozom HHT-a kod kojih nikad nisu dokazani plućni AVM-i. Naime, bolest tijekom trudnoće progredira, a u jedan posto trudnica dolazi do smrtnog ishoda kao posljedice krvarenja iz plućnih AVM-a.[17] Metoda izbora za probir plućnih AVM-a jest ehokardiografija *bubble echo*.[15] Kod svih bolesnika starijih od 10 godina s poznatim plućnim AVM-om savjetuje se antibiotska profilaksa prije dentalnih ili kirurških zahvata jer postoji visok rizik od sepse.[18] Također, zbog visokog rizika od krvarenja već se u ranoj dječjoj dobi savjetuje probir bolesnika na cerebralne AVM-e, a metoda izbora jest magnetska rezonancija.[15] Dijagnoza jetrenih AVM-a postavlja se na temelju ultrazvuka abdomena s doplerom krvnih žila jetre, angiografije i magnetske rezonancije. No, s obzirom na to da su jetreni AVM-i najčešće asimptomatski, ne preporučuje se probir bolesnika pri postavljanju dijagnoze.[4,6,19]

Što se tiče liječenja bolesnika, ono je danas i u razvijenijim zemljama usmjereno na liječenje komplikacija. To uključuje edukaciju bolesnika o načinima prevencije komplikacija, liječenje anemije nadomjesnim pripravcima željeza, liječenje AVM-a pojedinih organa, lokalnu i sustavnu terapiju epistaksa te dermatološke zahvate teleangiektazija. Liječenje AVM-a ovisi o lokalizaciji te komplikacijama. Prema studiji ARUBA koja je provedena u razdoblju od 2007. do 2013. godine na 223-je bolesnika, u liječenju nerupturiranih AVM-a mozga preporučuje se medikamentna terapija (prema pojedinim neurološkim simptomima), dok se intervencijski zahvati (neurokirurške operacije, embolizacija, stereotaksijska radioterapija) primjenjuju tek pri rupturi.[20] Za razliku od moždanih AVM-a, plućni AVM-i, kao što je prije navedeno, češće uzrokuju komplikacije, stoga ih uvijek treba liječiti, a terapija izbora jest embolizacija.[21] Gastrointestinalni AVM-i zbog ponavljanog krvarenja dovode do sideropenične anemije. Ipak, samo su kod manjeg broja pacijenata nužne ponovne endoskopske termokoagulacijske intervencije. Najvažnija je nadomjesna terapija željezom, a najčešće je nužna njezina intravenska primjena. Epistakse su najčešća krvarenja (javljaju se u 90% bolesnika) te vrlo često nalažu invazivne terapijske postupke kao što su nosne tamponade. Prema dvjema studijama provedenima na oboljelima od HHT-a, primjenom bevacizumaba (monoklonsko IgG-protutijelo koje inhibira vaskularni endotelni čimbenik rasta – VEGF) postignuti su izvrsni rezultati s obzirom na smanjenje epizoda epistaksa i kraći medijan njihova trajanja, a takvo iskustvo postoji i u Hrvatskoj.[22–24] U sustavnoj terapiji krvarenja dobre je rezultate pokazala hormonska terapija tamoksifenom kod obaju spolova.[25] Paradoksalno, kod oboljelih od HHT-a povišen je rizik od nastanka duboke venske tromboze[26,27] iako u naših bolesnika nije zabilježen nijedan slučaj. Ova je činjenica osobito zanimljiva radi terapijskog pristupa jer se dulje vrijeme smatralo da su zbog rizika od krvarenja antikoagulantna i antiagregacijska terapija kontraindicirane u tih bolesnika. Međutim, prema novijim studijama, pri jasnoj indikaciji za liječenje, savjetuje se terapija uobičajenim dozama antikoagulansa te sniženim dozama

antiagregacijske terapije (75 mg acetilsalicilne kiseline na dan).[26]

Zaključak

HHT je nasljedna bolest s brojnim prezentacijama. U ovoj retrospektivnoj studiji iz jednog centra na relativnom malenom broju bolesnika prikazali smo najčešće znakove, simptome i komplikacije bolesti. Među našim bolesnicima to su sideropenična anemija, epistakse i krvarenje iz gastrointestinalnog sustava. Prognoza je bolesnika što se preživljenja tiče dobra, ali brojne komplikacije uvelike utječu na kvalitetu života. U Republici Hrvatskoj ne postoje točni podaci o broju oboljelih, nedostaju multidisciplinarni timovi za sveobuhvatan pristup bolesniku, ne postoji mogućnost genskog testiranja, niti se uzorci za testiranja šalju u referentne svjetske centre. Ovim člankom željeli smo podići svijest o postojanju HHT-a kako bi se u budućnosti pokušao napraviti registar te unaprijedili dijagnostika i liječenje tih bolesnika.

LITERATURA

1. *Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J.* Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. Popul 1989;44:3–22.
2. *Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 1995;333:918–24.
3. *Kjeldsen AD, Vase P, Green A.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. J Intern Med 1999;245:31–9.
4. *Buscarini E, Buscarini L, Civardi G, Arruzzoli S, Bossalini G, Piantanida M.* Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging findings. AJR Am J Roentgenol 1994;163:1105–10.
5. *Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA.* The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. Am J Med Genet A 2003; 116:324–8.
6. *Govani FS, Shovlin CL.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2009; 17:860–71.
7. *Abdalla SA, Letarte M.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. J Med Genet 2006;43:97–110.
8. *Goldman MP, Guex JJ, Weiss RA (ur.).* Sclerotherapy: Treatment of varicose and telangiectatic leg veins. 5. izd. Phildelphia: Elsevier Saunders; 2011.
9. *Shovlin CL.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev 2010;24: 203–19.
10. *Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM.* Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet 1989;32:291–7.
11. *Kjeldsen AD, Kjeldsen J.* Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Gastroenterol 2000;95:415–8.
12. *Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL.* Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope 2013;123:1092–9.
13. *Elphick A, Shovlin CL.* Relationships between epistaxis, migraines, and triggers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope 2011;124:1521–8.
14. *Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E i sur.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 2000;91:66–7.
15. *Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G i sur.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011;48:73–8.
16. *Post MC, Letteboer TG, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJ.* A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. Chest 2005;128:248–7.
17. *Gershon AS, Faughnan ME, Chon KS i sur.* Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy. Chest 2001;119:470–7.
18. *Shovlin C, Bamford K, Wray D.* Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. Br Dent J 2008;205: 531–3.
19. *Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM i sur.* Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. J Hepatol 2008;48:811–20.
20. *Mohr JP, Parides MK, Stapf C i sur.* Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet 2014;383:614–21.
21. *Lacombe P, Lacout A, Marcy PY i sur.* Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. Diagn Interv Imaging 2013;94:835–48.
22. *Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E i sur.* Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangectasia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:943–51.
23. *Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP i sur.* Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:943–51.
24. *Zupančić-Šalek S, Poje G, Bašić Kinda S, Pulanić D, Vodanović M, Boban A.* Uspješno liječenje opetovanih epistaksi bevacizumabom u bolesnika sa sindromom Osler-Weber-Rendu. Liječ Vjesn 2017;139(Supl. 2):14–5.
25. *Yaniv E, Preis M, Hadar T, Shvero J, Haddad M.* Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Laryngoscope 2009; 119:284–8.
26. *Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL.* Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2013;368:876–8.
27. *Livesey JA, Manning RA, Meek JH i sur.* Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thorax 2012;67:328–33.

Liječ Vjesn 2019;141:366–369
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-47

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Ne-Hodgkinov limfom otkriven retiniranom endokapsulom u stenoziranome tankom crijevu – prikaz bolesnice

Non-Hodgkin's lymphoma discovered by impacted endocapsule in a stenotic small intestine – a case report

Goran Augustin[1,2]✉, Sara Haberle[1], Željko Jelinčić[1,2]

[1] Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
NE-HODGKINOV LIMFOM – dijagnoza, patologija; CRIJEVNI TUMORI – dijagnoza, patologija; TANKO CRIJEVO – kirurgija, patologija; ENDOSKOPSKA KAPSULA – metode, neželjeni učinci; STENOZA – kirurgija; CROHNOVA BOLEST – dijagnoza, patologija; MAGNETSKA REZONANCIJA – metode

SAŽETAK. Endokapsula, endoskopska metoda odobrena 2001. godine, upotrebljava se za evaluaciju sluznice i unutrašnjosti tankog crijeva. Posebno je važna pri patologiji tankog crijeva nedohvatljivoj dijagnostikom poput enteroskopije i ileokolonoskopije, koje su i dalje zlatni standard. Glavna komplikacija endokapsule jest njezina retencija, koja se javlja u stanjima što opstruiraju lumen crijeva poput upalnih bolesti crijeva, polipoznih sindroma i tumora crijeva. Prikazujemo 59-godišnju bolesnicu koja je zbog nespecifičnih simptoma i sumnje na upalnu bolest crijeva podvrgnuta metodi endokapsule što je zaostala u tankom crijevu i poslije eksplorirana invazivnom kirurškom tehnikom. Dijagnostička metoda poput magnetske enterografije izbjegla bi komplikaciju koju stvara endokapsula i dovela do ranijeg prepoznavanja teških bolesti što zahvaćaju tanko crijevo.

Descriptors
LYMPHOMA, NON-HODGKIN – diagnosis, pathology; INTESTINAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology; INTESTINE, SMALL – pathology, surgery; CAPSULE ENDOSCOPY – adverse effects, methods; DEVICE REMOVAL; CONSTRICTION, PATHOLOGIC – surgery; CROHN DISEASE – diagnosis, pathology; MAGNETIC RESONANCE IMAGING – methods

SUMMARY. Capsule endoscopy is an endoscopic method that was approved in 2001 and isused for the evaluation of mucous membranes in the small intestine. It is of special significance in cases of small intestinal pathologies that cannot be sufficiently diagnosed by the current gold standards, enteroscopy and ileocolonoscopy. One major complication of capsule endoscopy is the retention of the device, which occurs in conditions that obstruct the lumen of the intestines such as inflammatory bowel disease, polyps or neoplasms. A 59-year-old patient who presented with nonspecific abdominal symptoms and a suspicion of inflammatory bowel disease received a capsule endoscopy which later became stuck due to an obstruction and had to be retrieved through invasive surgical methods. Magnetic enterography is a diagnostic method that avoids the inconvenient complications exhibited by capsule endoscopy and can more effectively diagnose various pathologies in the small intestine.

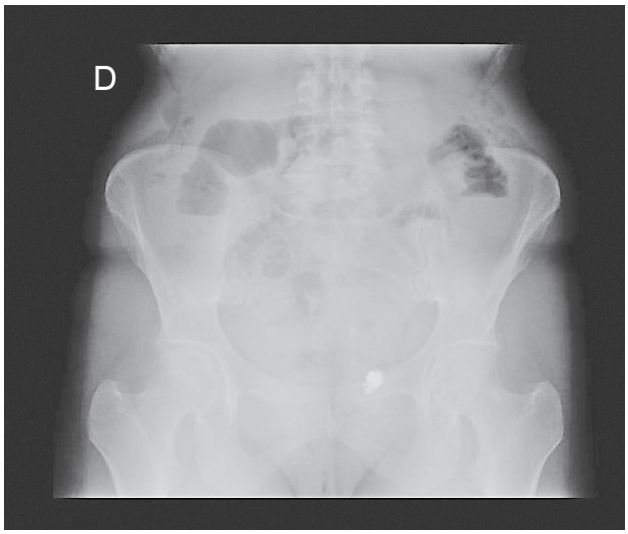
Primarni tumori tankog crijeva vrlo su rijetki i čine svega 1 – 2% svih gastrointestinalnih tumora.[1] Upravo ta niska stopa pojavnosti, nespecifičnost simptoma, kao i teškoće pri kliničkoj i radiološkoj evaluaciji tankog crijeva čine novotvorine ove lokalizacije problematičnima za jednostavno i pravodobno dijagnosticiranje. Simptomatologija je nespecifična i varira od čestih simptoma poput: dispepsije, abdominalne boli, napuhnutosti, povraćanja, proljeva, gubitka na težini, anemije pa sve do onih rjeđih kao što su: ulceracija, perforacija, intususcepcija i stenoza. Drugi je problem endoskopska evaluacija tankog crijeva koja je prije „ere" MR enterografije i endokapsule smatrana nedohvatljivom i problematičnom za dijagnosticiranje. Dosadašnje pretrage poput enteroskopije i ileokolonoskopije često su ograničene pri zahvaćenosti proksimalnih dijelova ileuma i distalnih dijelova jejunuma te ujedno nalažu blagu sedaciju ili opću anesteziju, što ih svrstava u skupinu invazivnijih tehnika.[2] Krajem prošlog stoljeća razvijene su novije, neinvazivne metode s izvrsnom rezolucijom i mogućnosti dijagnosticiranja patologije tankog crijeva poput endoskopske kapsule i MR enterografije (MRE). Odabir kojom pretragom ili čak kombinacijom započeti procjenu tankog crijeva danas je izazov i ovisi o tehničkim karakteristikama pretraga, prethodno učinjenim pretragama, ali i o njihovoj dostupnosti te vještini izvođenja.

Prikaz bolesnice

59-godišnja bolesnica, koja je od 2014. godine liječena i praćena zbog sideropenične anemije, prezentirala se nejasnim abdominalnim kolikama. Kolike su se javljale unatrag četiri godine, jedanput na tjedan, lokalizirane difuzno u donjem dijelu abdomena uz izraženu peristaltiku i grčevite boli, ali bez mučnina, povraćanja, proljeva i febriliteta. Nisu bile povezane s uzimanjem obroka. Pacijentica je primijetila nevoljno smanjenje tjelesne težine od četiri kilograma unatrag

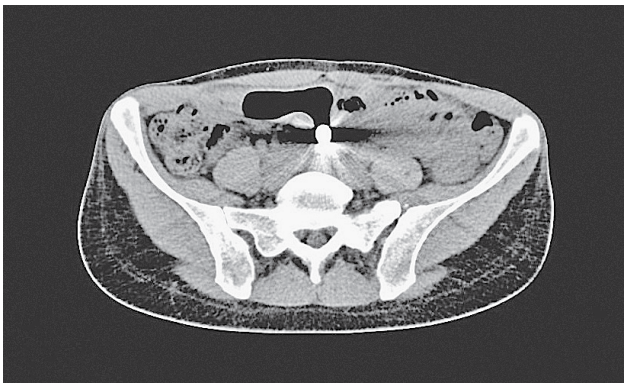
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Goran Augustin, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, e-mail: augustin.goran@gmail.com

Primljeno 2. kolovoza 2018., prihvaćeno 10. lipnja 2019.



Slika 1. Anteroposteriorni RDG abdomena nativno – u visini gornjeg ramusa lijeve pubične kosti, u projekciji sigmoidnog kolona uočava se endokapsula

Figure 1. Anteroposterior plain abdominal x-ray – endocapsule is visible adjacent to the left superior pubic ramus in the projection of the sigmoid colon



Slika 2. CT abdomena i zdjelice – endokapsula u zdjelici, u jednoj od vijuga tankog crijeva, u razini gornjih rubova sakroilijakalnih zglobova

Figure 2. CT scan of abdomen and pelvis – endocapsule in one of the small intestine loop at the level of the upper border of the sacroiliac joint

četiri godine koliko je trajalo razdoblje simptoma. Iz obiteljske anamneze saznalo se da je otac preminuo od maligne bolesti probavnog trakta. Zbog dugotrajnih simptoma bolesnici je u OB-u Varaždin postavljena dijagnoza iritabilnog kolona te propisana terapija rabeprazolom (inhibitor protonske pumpe – IPP) prema potrebi i mebeverinom (spazmolitik), ali bez poboljšanja. Zbog povremenih izrazito bolnih kolika bolesnica je u nekoliko navrata obrađivana u hitnom prijmu KBC-a Zagreb uz pregled internista, urologa i kirurga koji nisu našli patologiju što bi opravdala navedene simptome. Također, mjerodavni gastroenterolog u OB-u Varaždin urednom je pasažom tankog crijeva, kolonoskopijom i gastroduodenoskopijom 2013. godine odbacio sumnju na upalnu bolest crijeva (IBD). U veljači 2016. godine, u sklopu hematološke obrade zbog poremećaja omjera lakih lanaca i pozitivnoga monoklonskog imunoglobulina M u krvi, a uredne biopsije kosti (sumnja na Waldenströmovu makroglobulinemiju), učinjena je višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) vrata, toraksa, abdomena i zdjelice s intravenskim kontrastom. Nađeni su nekoliko povećanih mezenterijalnih limfnih čvorova ileocekalno, dimenzija 19 × 13 mm, te zadebljale stijenke nekoliko vijuga tankog crijeva u lijevom i desnom hemiabdomenu, dilatiranih 4 – 4,5 cm. Zbog potvrđene monoklonske gamapatije IgM diferencijalna dijagnoza sužena je na limfoproliferativnu bolest tankog crijeva ili IBD tankog crijeva. Daljnjom obradom u svibnju 2016. aplicirana je endokapsula koja nije izišla defekacijom. Nativni rendgenogram abdomena prikazao je nisko položenu kapsulu u projekciji sigmoidnog kolona, koja nije nađena poslije učinjenom kolonoskopijom, kao ni retrogradnom enteroskopijom dosega 150 cm od ileocekalne valvule (slika 1.). Retrogradnom enteroskopijom u području ileuma, 50 cm anterogradno od ileocekalne valvule, uočena je ulceracija promjera 10 mm s okolnim eritemom te je učinjena biopsija. Patohistološka analiza (PHD) dvaju komadića sluznice tankog crijeva pokazala je sluznicu održane arhitekture, pravilna epitela s jednim naglašenijim limfatičnim folikulom u lamini propriji, što nije upućivalo na specifičnu patologiju poput limfoma ili IBD-a. Zbog nemogućnosti dohvaćanja aplicirane videokapsule u lipnju 2016. godine nativnim je MSCT-om abdomena i zdjelice lokalizirana endokapsula u području zdjelice, u jednoj od vijuga tankog crijeva, i to u razini gornjih rubova SI zglobova (slika 2.). Kao i pri prethodnom MSCT-u abdomena (veljača 2016.), bilo je vidljivo perzistiranje zadebljalih stijenka vijuga tankog crijeva s dilatacijom promjera 4 – 4,5 cm. Ortogradnom enteroskopijom jednim balonom došlo se do srednjeg dijela jejunuma gdje su na dva mjesta nađene ulceracije sluznice, ali nije endokapsula. Biopsija tankog crijeva u području jejunuma pokazala je obilnu i difuznu upalu lamine proprije te nekoliko izduženih kripta bez resica, prožetih upalnim stanicama. Crohnova bolest (CB), kao i limfoproliferativna bolest ponovo nisu dokazane. Zbog prolongirane retencije endokapsule u listopadu 2016. godine pasažom gastroduodenuma i tankog crijeva prikazana je endokapsula u zdjelici u projekciji sakruma. Također, jedna od središnjih vijuga jejunuma duljine 10 cm bila je izrazito edematozna i šireg lumena. Prisutna su bila dva suženja središnjeg dijela ileuma, jedno cirkularno širine do 3 mm i ispred njega je zaostala endokapsula u distendiranom crijevu. Aboralnije od zaostale endokapsule postojala je još jedna stenoza duljine oko 2,5 cm i širine do 3 mm. Obje stenoze bile su glatkih kontura i upućivale ponaj-

prije na fibrozne postinflamatorne promjene. UZ abdomena prikazao je zadebljanje stijenke ileuma uz umjerenu hiperemiju i velik broj povećanih mezenterijalnih limfnih čvorova, što je upućivalo na kronični ileus tankog crijeva. S obzirom na stupanj stenoze, konzultiran je kirurg. U prosincu 2016. bolesnica je hospitalizirana u Klinici za kirurgiju KBC-a Zagreb radi operacijskog liječenja stenoze tankog crijeva uz vađenje endokapsule u tankom crijevu pred stenozom. Intraoperacijski su, u području od 80 do 200 cm tankog crijeva od Treitzova ligamenta, nađene 4 stenoze, svaka duljine od 10 do 15 cm. Na proksimalnoj je učinjena zaobilazna enteroenteralna anastomoza šivana ručno u dva sloja. Na sljedećoj je izvedena resekcija s pomoću linearnog staplera uz formiranje laterolateralne anastomoze šivana ručno u dva sloja. Na trećoj stenozi učinjena je zaobilazna anastomoza šivana ručno u dva sloja, dok je distalna stenoza, ispred koje je nađena retinirana endokapsula, resecirana uz kreiranje *double-barrel* ileostome. PHD dvaju reseciranih segmenata tankog crijeva u području središnjeg dijela ileuma pokazao je infiltrat malih limfocita koji su prožimali čitavu debljinu stijenke. Limfociti su imunohistokemijski bili $CD20^{+}$, $CD10^{-}$, $CD5^{-}$, $bcl6^{-}$, ciklin $D1^{-}$, $CD3^{-}$. Proliferativna aktivnost Ki-67 iznosila je 3%, čime je dokazan limfoplazmocitni ne-Hodgkinov limfom. Daljnje liječenje provedeno je na onkološkom odjelu Zavoda za hematologiju. Kontrolni MSCT-i toraksa, abdomena i zdjelice s intravenskim kontrastom, učinjeni u svibnju i rujnu 2017. godine, prikazali su regresiju veličine i broja mezenterijalnih limfnih čvorova do 0,7 cm. PET-CT abdomena iz listopada 2017. nije pokazao znakove metabolički aktivne maligne bolesti.

Rasprava

Primarni limfom gastrointestinalnog trakta čini 30 – 50% svih ekstranodalnih limfoma, od kojih je samo 10 – 15% ne-Hodgkinovih limfoma.[1] Zbog nespecifične simptomatologije i prezentacije često se zamijeni s IBD-om, a ponajviše s CB-om, kao i u naše bolesnice. Rijetko je uzrok stenoze limfoplazmocitni limfom pa se dijagnoza uspostavi kasno, eksplorativnom laparotomijom/laparoskopijom zbog sumnje na druge etiopatologije. Limfomi tankog crijeva pojavljuju se u raznim oblicima, ovisno o morfološkim karakteristikama, lokalizaciji, veličini te opsegu zahvaćanja i narušavanja cjelovitosti lumena crijeva. Nalaz ekstraluminalne tvorbe ili zahvaćenoga dugog segmenta tankog crijeva sa zadebljanjem stijenke, uz prisutnu i naglašenu mezenterijalnu limfadenopatiju govori u prilog limfomu. Distalni ileum najčešće je mjesto B-staničnih limfoma. Tanko crijevo može biti zahvaćeno difuzno, uza zadebljanje stijenke, polipoidno s protruzijom u lumen ili ulceracijama s fistulama. Česta je pojava zahvaćanje mezenterija uz diskretno naglašene limfne čvorove.[3] Endoskopske metode, dosadašnji standard za procjenu stanja i dijagnozu promjena na tankom crijevu, zbog limitirajućih čimbenika danas su zamijenjene i nadopunjene novijim tehnikama poput endokapsule i MR enterografije. Endokapsula je endoskopska metoda pregleda intraluminalnog dijela tankog crijeva koja nakon akta gutanja bude prenesena valom peristaltike cijelom duljinom probavnog sustava. Endokapsula se počela rabiti 2001. godine nakon odobrenja Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA).[2] Prednosti ove dijagnostike jesu neinvazivnost, mogućnost vizualiziranja dijelova tankog crijeva nedohvatljivih enteroskopiji i kolonoskopiji, praktičnost zbog male veličine, a ne iziskuje sedaciju ni hospitalizaciju. Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju (engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* – ESGE) kao pripremu za ingestiju kapsule preporučuje prestanak uzimanja krute hrane najmanje 12 sati prije pretrage te mehaničko čišćenje crijeva, što povećava dijagnostičku točnost pretrage.[4] Endokapsula omogućuje direktnu i detaljnu procjenu sluznice tankog crijeva uz uočavanje ranih i početnih lezija. Prema smjernicama Američkog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (engl. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* – ASGE), glavne indikacije jesu nejasna gastrointestinalna krvarenja, sumnja na tumore tankog crijeva, suspektan CB tankog crijeva te praćenje polipoznih intestinalnih sindroma. Glavne kontraindikacije jesu suspektna ili dokazana GI opstrukcija, fistula ili striktura, implantirani *pacemaker* ili elektronski uređaj, disfagija i trudnoća.[5] Iako je endokapsula neinvazivna metoda i smatra se sigurnom, retencija je komplikacija koja zabrinjava i može dovesti do akutne opstrukcije tankog crijeva te potrebe za hitnim kirurškim intervencijama. Retencija se definira kao prisutnost kapsule u crijevu 14 dana nakon ingestije s incidencijom od 1 do 2% pri suspektnom CB-u, dok kod dokazanog CB-a raste do 13%.[6] Znatno suženje lumena crijeva zbog tumora ili striktura povisuje rizik od retencije. Retinirana se endokapsula uklanja enteroskopijom, a nemogućnost izvlačenja odnosno nenalaženje endokapsule nalaže njezino kirurško uklanjanje. Glavni nedostaci kapsule jesu manjak kriterija za dijagnozu CB-a, nemogućnost biopsije ili terapijskih intervencija i rizik od retencije.[7] Sluznične promjene u obliku ulceracija, eritema, edema i gubitka resica nisu specifične za CB, kao ni za njegovu potvrdnu dijagnozu. Infekcije, ishemije, radijacijske ozljede te one potencirane lijekovima entiteti su koji uzrokuju promjene na sluznici tankog crijeva kao kod CB-a. Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – NSAIDs) stvaraju slične ulceracije kao i CB i mogu se detektirati već 1 – 2 tjedna nakon ingestije. Stoga ESGE preporučuje prestanak uporabe NSAID-a mjesec dana prije endoskopije zbog mogućeg prekrivanja slike CB-a.[8] Pri sus-

pektnom CB-u bitna je selekcija bolesnika na temelju detaljne anamneze, povijesti bolesti, seroloških i upalnih biljega poput C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina (fCal), i to prije same endokapsule, a sve radi poboljšanja dijagnostičkog značenja endoskopije kapsulom za lezije konzistentne uz CB. Ileokolonoskopija zlatni je standard i prvi korak pri suspektnom CB-u, no zbog invazivnosti i nemogućnosti pregleda sluznice cijele površine tankog crijeva zamjenjuje se endokapsulom. Kod bolesnika s negativnim nalazom ileokolonoskopije, a povišenim upalnim parametrima, kapsula se preporučuje kao sljedeća dijagnostička metoda.[2] Endokapsula nije indicirana u bolesnika s dokazanim CB-om i opstruktivnim simptomima ili endoskopskim i radiološkim dokazom sužena tankog crijeva, kao ni kod oslabljenog motiliteta i dugotrajnog uzimanja opioidnih lijekova koji usporavaju peristaltiku. Pri opstruktivnim simptomima i dokazanoj stenozi MR enterografija metoda je izbora.[7]

Zaključak

Neoplazme tankog crijeva, a osobito ne-Hodgkinovi limfomi imaju malu incidenciju i nespecifične simptome, što pridonosi odgođenoj dijagnozi. Poput IBD-a, i ove novotvorine mogu se prezentirati ulceracijama i opstrukcijom koje ograničavaju određene dijagnostičke metode kao što je endokapsula. Dijagnoza neoplazma tankog crijeva endoskopskom kapsulom često je neprecizna. Endokapsula ne opisuje promjene cijele sluznice tankog crijeva zbog brže propulzije u određenim dijelovima, što je ograničavajući čimbenik za otkrivanje patoloških supstrata. Submukozne i ekstraluminalne promjene nedohvatljive su ovom metodom, a jedan od glavnih rizika jest retencija uzrokovana opstrukcijom tankog crijeva, često prisutna uz CB i neoplazme tankog crijeva, što se i dogodilo prikazanoj bolesnici. Uloga MR enterografije raste i postaje prepoznatljiva za bolesnike koji boluju od IBD-a ili tumora tankog crijeva, pogotovo s komplikacijama kao što su intraluminalne i ekstraluminalne promjene. Multiple stenoze nađene u bolesnice s limfoplazmocitnim limfomom metodom MR enterografije vjerojatno bi rezultirale ranijom indikacijom za resekciju uz izbjegavanje retencije kapsule. Zbog toga su potrebne daljnje studije koje bi pokazale signifikantnost i specifičnost MR enterografije u navedenim stanjima. Time bi se unaprijedila pravodobna dijagnostika zloćudnih bolesti koje zahvaćaju tanko crijevo te reducirao broj izvođenja invazivnih metoda, kao i nepotrebnih zračenja.

LITERATURA

1. *Ghimire P, Wu G-Y, Zhu L.* Primary gastrointestinal lymphoma. World J Gastroenterol 2011;17:697–707.
2. *Jensen MD, Brodersen JB, Kjeldsen J.* Capsule endoscopy for the diagnosis and follow up of Crohn's disease: a comprehensive review of current status. Ann Gastroenterol 2017;30: 168–78.
3. *Amzallag-Bellenger E, Oudjit A, Ruiz A i sur.* Effectiveness of MR Enterography for the Assessment of Small-Bowel Diseases beyond Crohn Disease. Radiographics 2012;32:1423–44.
4. *Boal Carvalho P, Cotter J.* Contrast-Enhanced Cross Sectional Imaging and Capsule Endoscopy: New Perspectives for a Whole Picture of the Small Bowel. GE Port J Gastroenterol 2015:23:28–35.
5. *Royall NA, Fiscina CD.* Report of video-capsule endoscopy disruption producing episodic small bowel obstruction after prolonged retention. Int J Surg Case Rep 2014;5:1001–4.
6. *Nemeth A, Wurm Johansson G, Nielsen J, Thorlacius H, Toth E.* Capsule retention related to small bowel capsule endoscopy: a large European single-center 10-year clinical experience. United Eur Gastroenterol J 2017;5:677–86.
7. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH i sur.* The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 2015;81:1101–21.e1–13.
8. *Pennazio M, Spada C, Eliakim R i sur.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2015;47:352–76.

Liječ Vjesn 2019;141:370–372
https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-48

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Novi antikoagulantni lijekovi u adipoznih bolesnika

Novel anticoagulant drugs in obese patients

Dražen Pulanić

Poštovani gospodine glavni uredniče!

Posljednjih godina traje uzbudljivo i posebno zanimljivo razdoblje u području koagulacijske medicine jer postaju dostupni novi oralni antikoagulansi (NOAK), lijekovi koji su znatno unaprijedili izbor i mogućnosti antikoagulantnog liječenja i profilakse. Unatoč tomu, o nekim se pitanjima kod tih novih lijekova, poput uporabe i doziranja NOAK-a u adipoznih i ekstremno adipoznih osoba, i dalje raspravlja u medicinskoj javnosti. Debljina je među najvećim zdravstvenim problemima današnjice i u svijetu i u Hrvatskoj. Stoga se nadam da će ovaj kratki osvrt biti zanimljiv Vašim čitateljima.

Novi oralni antikoagulansi nazivaju se i direktni antikoagulantni lijekovi jer djeluju izravno (ciljano) na jedan faktor koagulacije. Dijele se u dvije skupine prema mehanizmu djelovanja: 1) izravni inhibitori faktora IIa (trombina) (*dabigatran*) te 2) izravni inhibitori faktora Xa (*rivaroksaban*, *apiksaban*, *edoksaban* i *betriksaban*). Prikladniji su za uporabu u odnosu prema antagonistima vitamina K zbog fiksnog doziranja i izostanka potrebe za rutinskim praćenjem koagulograma, učinkoviti su i imaju brz nastup djelovanja, manje interakcija s hranom i drugim lijekovima te manju incidenciju intrakranijalnog krvarenja.[1]

Debljina u odraslih osoba definirana je, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, indeksom tjelesne mase (ITM) od 30 kg/m^2 ili višim. Riječ je o komorbidnom stanju koje je među najvećim javnozdravstvenim problemima i izazovima današnjeg društva s porastom prevalencije diljem svijeta. Primjerice, u Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija adipoznih osoba jest 34,9% (78,6 milijuna), a ekstremno adipoznih (definiranih prema ITM-u > 40 kg/m^2) 6,4%.[2] U Europi više od 40% odraslih ima prekomjernu tjelesnu težinu (definiranu prema ITM-u od 25 do 29,9 kg/m^2), a njih oko 20% adipozno je.[3] U Hrvatskoj je adipozno 20,37% odraslog stanovništva, što našu zemlju svrstava u gornju trećinu prevalencija adipoznih odraslih osoba među razvijenim zemljama.[4] Poznato je da je debljina povezana s hipertenzijom, dijabetesom, metaboličkim sindromom, fibrilacijom atrija, venskim tromboembolijama, koronarnom bolesti, zatajenjem srca, ishemijskim moždanim udarom, rakom i drugim bolestima.[5] Valja naglasiti da je debljina stečeno hiperkoagulabilno stanje i bitan čimbenik rizika i od arterijske tromboze i od venske tromboembolije.[6] Primjerice, adipozne osobe imaju povišenu koncentraciju faktora VII, povišenu razinu trombina i kompleksa trombin-antitrombina, povišenu razinu tkivnog faktora, oslabljenu fibrinolizu te pojačano aktivirane trombocite.[6] Također, debljina se povezuje s rezistencijom na antitrombocitnu terapiju.[6] Dakle, osobe prekomjerne tjelesne težine i adipozne osobe česte su u kliničkoj praksi i mnogima će biti potrebna antikoagulantna profilaksa ili terapija.

Jedna od atraktivnosti primjene NOAK-a u odnosu prema antagonistima vitamina K jest fiksno doziranje te se ne navodi potreba modifikacije doze NOAK-a u osoba prekomjerne tjelesne težine i u adipoznih. Međutim, volumen distribucije lijeka teorijski može biti povećan s povećanjem tjelesne težine ili ITM-a, dovodeći do mogućega relativnog hipodoziranja lijeka. Farmakokinetičke i farmakodinamičke studije pokazale su da je sveukupni učinak ITM-a na NOAK-e malen, ali mjerljiv,[7–11] upozoravajući na reduciranu izloženost lijeku, nižu vršnu koncentraciju lijeka i njegov kraći poluživot u osoba veće tjelesne težine.[12] Adipozni bolesnici (ITM ≥ 30 kg/m^2) nisu bili isključeni iz kliničkih studija faze III NOAK-a, no njihov udio i klasifikacija razlikovali su se između pojedinih kliničkih istraživanja i u studijama prevencije moždanog udara pri fibrilaciji atrija i u studijama venskih tromboembolija. Primjerice, 40% ispitanika u studiji ARISTOTLE i njih 35% u ENGAGE-AF-u imali su ITM ≥ 30 kg/m^2, 10% ispitanika u studiji RE-LY imalo je ITM ≥ 36 kg/m^2, u ROCKET-AF-u 37% ispitanika imalo je ITM ≥ 30 kg/m^2, u AMPLIFY-ju bilo je 13% ispitanika s ITM-om > 35 kg/m^2, dok su studije EINSTEIN DVT i PE te HOKUSAI imale 14% ispitanika s tjelesnom težinom > 100 kg.[12–21]

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Dražen Pulanić, https://orcid.org/0000-0002-1177-8921
Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava,
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

Analiza podskupina adipoznih bolesnika u velikim studijama faze III NOAK-a, kao i objavljene metaanalize upućuju na to da je primjena NOAK-a sigurna i učinkovita i u adipoznih bolesnika.[12,22,23] Di Minno i suradnici objavili su metaanalizu procjene utjecaja tjelesne težine na sigurnost i učinkovitost NOAK-a u usporedbi s antagonistima vitamina K u bolesnika liječenih zbog akutne venske tromboembolije.[23] U tu metaanalizu uključeno je šest randomiziranih kontroliranih kliničkih studija s ukupno 27.023 bolesnika. Autori zaključuju da su učinkovitost i sigurnost NOAK-a usporedive s onima antagonista vitamina K u različitim težinskim kategorijama te da su NOAK-i učinkovita i sigurna terapijska opcija čak i u bolesnika s ekstremima u tjelesnoj težini. Ipak, autori se u zaključku ograđuju da je potrebno više studija koje bi specifično uključivale takve populacije bolesnika kako bi se potvrdio rezultat njihove metaanalize.[23]

Proietti je sa suradnicima objavio sustavni pregledni rad s metaanalizom uporabe NOAK-a u bolesnika s fibrilacijom atrija s obzirom na ITM bolesnika.[22] Verificiran je „paradoks debljine" (engl. *obesity paradox*) pri čemu su bolesnici prekomjerne tjelesne težine i adipozni bolesnici imali nižu stopu moždanog udara/sustavnog embolijskog događaja i nižu stopu smrtnog ishoda (kardiovaskularne etiologije i druge etiologije) u odnosu prema drugim težinskim skupinama, posebno u randomiziranim kontroliranim istraživanjima.[22]

Zanimljiv je i rad Luise Tittl i suradnika koji je ispitivao utjecaj ITM-a na kliničke ishode bolesnika liječenih NOAK-ima izvan kliničkih kontroliranih studija, prospektivno prikupljajući podatke iz neinterventnog registra *Dresden NOAC Registry*.[11] U tom radu iz „realnog života" uključena su 3432 bolesnika, od kojih je 61,3% primalo rivaroksaban, 20% apiksaban, 10,1% dabigatran, a 8,6% edoksaban. Analiza je pokazala da je s porastom ITM-a udio bolesnika koji su primali standardnu dozu NOAK-a (naspram reduciranoj dozi) porastao sa 64,7% (pothranjeni) na 78,9% (adipozni). Iako adipozni bolesnici imaju više kardiovaskularnih rizičnih čimbenika negoli bolesnici normalne tjelesne težine, kardiovaskularni ishodi, velika krvarenja i mortalitet svih uzroka bili su najmanji u bolesnika prekomjerne tjelesne težine i u adipoznih, upozoravajući i u tom radu na „paradoks debljine".[11]

Mogu li se stoga NOAK-i primjenjivati u baš svih adipoznih osoba i u kolikoj dozi? Smjernice Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* – ISTH) za uporabu NOAK-a u adipoznih osoba navode ovo:[12]

- preporučuje se (engl. *recommend*) standardno doziranje NOAK-a u bolesnika s ITM-om ≤ 40 kg/m^2 i tjelesnom težinom ≤ 120 kg za liječenje i prevenciju venske tromboembolije te za prevenciju ishemijskoga moždanog udara i sustavne arterijske embolije pri nevalvularnoj fibrilaciji atrija;
- sugerira se (engl. *suggest*) ne rabiti NOAK-e u bolesnika s ITM-om > 40 kg/m^2 ili s tjelesnom težinom > 120 kg;
- rabe li se NOAK-i u bolesnika s ITM-om > 40 kg/m^2 ili s tjelesnom težinom > 120 kg, sugerira se (engl. *suggest*) laboratorijska provjera vršne i najniže razine pojedinog lijeka (anti-FXa za rivaroksaban, apiksaban i edoksaban; ekarinsko vrijeme ili razrijeđeno trombinsko vrijeme s odgovarajućim kalibriranjem za dabigatran ili mjerenje razine lijeka masenom spektometrijom za bilo koji od NOAK-a); ako te razine budu u očekivanom rasponu, nastavak primjene NOAK-a čini se opravdanim; pokažu li specifična testiranja razinu lijeka nižu od očekivana raspona, smjernice ISTH-a preporučuju promjenu u antagonist vitamina K prije negoli prilagodbu doze NOAK-a.[12]

Tijekom nedavno održanoga velikog, međunarodnog XXVII. kongresa ISTH-a pitanje uporabe NOAK-a u osoba prekomjerne težine i adipoznih osoba bilo je tema više posterskih i usmenih prezentacija,[24] stoga je riječ o temi koja je i dalje posve aktualna. Valja očekivati nove studije, uz daljnji razvoj i dostupnost laboratorijskih metoda praćenja razine NOAK-a, što može pomoći pri specifičnim situacijama kao što su u adipoznih i posebno ekstremno adipoznih bolesnika koji trebaju primati antikoagulantne lijekove.

LITERATURA

1. *Vodanović M, Pulanić D, Boban A, Zadro R, Zupančić Šalek Z, Nemet D.* Novi antikoagulantni lijekovi – mehanizam djelovanja, indikacije, antidoti. Bilten Krohema 2016;8(1): 19–23.
2. *Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM.* Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA 2014;311:806–14.
3. *Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN.* Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health 2008;8:200.
4. *Musić Milanović S.* Demografske, bihevioralne i socioekonomske odrednice debljine u odraslih u Hrvatskoj. Doktorska disertacija. Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2010.
5. *Haslam DW, James WP.* Obesity. Lancet 2005;366(9492): 1197–209.
6. *Samad F, Ruf W.* Inflammation, obesity, and thrombosis. Blood 2013;122(20):3415–22.
7. *Reilly PA, Lehr T, Haertter S i sur. RE-LY Investigators.* The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol 2014;63(4):321–8.

8. *Upreti VV, Wang J, Barrett YC i sur.* Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013:76(6):908–16.
9. *Yin OQ, Tetsuya K, Miller R.* Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70(11):1339–51.
10. *Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W.* Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2007;47(2):218–26.
11. *Tittl L, Endig S, Marten S, Reitter A, Beyer-Westendorf I, Beyer-Westendorf J.* Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care – Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). Int J Cardiol 2018; 262:85–91.
12. *Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S.* Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016:14(6):1308–13.
13. *Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U i sur.* The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. Eur Heart J 2016; 37(38):2869–78.
14. *Boriani G, Ruff CT, Kuder JF i sur.* Relationship between body mass index and outcomes in 21,028 patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Eur Heart J 2016;37 (Supl. sažetaka):1199.
15. *Ezekowitz ME, Parise H, Connolly SJ i sur.* The use of dabigatran according to body mass index: the RE-LY experience. Eur Heart J 2014;35 (Supl. sažetaka):1111.
16. *Balla SR, Cyr DD, Lokhnygina Y i sur.* Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from patients treated with rivaroxaban and warfarin in the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation trial). Am J Cardiol 2017;119(12):1989–96.
17. *Agnelli G, Buller HR, Cohen A i sur.* AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(9):799–808.
18. *Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B i sur. EINSTEIN Investigators.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010:363(26):2499–510.
19. *Büller HR, Prins MH, Lensin AW i sur.* EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366 (14):1287–97.
20. *Büuller HR, Décousus H, Grosso MA i sur.* Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(15):1406–15.
21. *Schulman S, Kearon C, Kakkar AK i sur.* RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361(24): 2342–52.
22. *Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY.* Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. Stroke 2017;48(4):857–66.
23. *Di Minno MND, Lupoli R, Di Minno A, Ambrosino P, Scalera A, Dentali F.* Effect of body weight on efficacy and safety of direct oral anticoagulants in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med 2015;47:61–8.
24. *ISTH.* Sažetci radova s XXVII. kongresa Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu; 2019 Srp 6–10. Res Pract Thromb Haemost 2019;3(Supl. 1):1–228.

Vijest | News



Klinički bolnički centar Split – Klinika za dječje bolesti
HLZ – Hrvatsko pedijatrijsko društvo
HLZ – Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu

organiziraju

HRVATSKU PROLJETNU PEDIJATRIJSKU ŠKOLU

37. seminar za liječnike i medicinske sestre

Split, 20. – 24. travnja 2020.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. Hematologija i onkologija
2. Radiologija u pedijatriji
3. Hitnost u pedijatriji

Voditeljica Škole: doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić-Šamija, e-mail: proljetnaskola@hpps.com.hr
Informacije i obavijesti: http://hpps.com.hr

In memoriam | Obituaries



Dr. Mirjana Križanić-Jurišić
(19. 10. 1953. – 24. 12. 2018.)

U večernjim satima 24. prosinca 2018. godine napustila nas je naša draga kolegica dr. Mirjana Križanić-Jurišić.

Mirjana Križanić rođena je u Zagrebu 19. listopada 1953. godine. Kao dijete iz učiteljske obitelji najranije djetinjstvo provela je u Pokupskom gdje je krenula u osnovnu školu koju je nakon preseljenja obitelji završila u Velikoj Gorici. Od 1968. do 1972. godine pohađala je zagrebačku Prvu gimnaziju, a zatim upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Poslije završetka fakulteta 1979. godine zaposlila se kao liječnica obiteljske medicine u DZ-u Velika Gorica. Zasnovala je obitelj i postala majka dviju djevojčica. Specijalizaciju iz pneumoftizeologije završila je 1989. godine i nastavila raditi u ATD-u Doma zdravlja u Velikoj Gorici.

Nakon osnutka Poliklinike za bolesti dišnog sustava u Zagrebu 1995. godine prelazi na novo radno mjesto gdje je provela 23 godine.

Dr. Mirjana Križanić-Jurišić bila je posvećena radu s pulmološkim bolesnicima koji su je iznimno cijenili, bila je korektna prema kolegama iz Poliklinike i uspješno je surađivala s liječnicima obiteljske medicine.

Cijeli se radni vijek educirala te je završila i užu specijalizaciju iz pulmologije 2007. godine. Bila je član Hrvatskoga pulmološkog društva (HPD) i Europskoga respiratornog društva (ERS). Aktivno je prenosila svoje znanje i bogato iskustvo liječnicima obiteljske medicine, kao i kolegama specijalizantima pulmologije na brojnim stručnim skupovima.

Najranije djetinjstvo provedeno u pitomome turopoljskom selu trajno ju je povezalo s prirodom pa je slobodno vrijeme provodila uživajući u šetnjama šumom i gljivarenju. Obožavala je životinje i nekoliko ih je udomila te se brinula za njih godinama.

Iznenadna bolest svega nekoliko mjeseci prije 65. rođendana i odlaska u mirovinu spriječila ju je u želji da umirovljeničke dane provede s obitelji, a posebno u odgoju i druženju s unucima Svenom Jagorom i Ivorom.

Borila se s teškom bolešću strpljivo, skromno i optimistično, upravo kako je i živjela s nadom u oporavak i povratak obitelji.

Prerani odlazak naše kolegice Mirjane Križanić-Jurišić ispunjava nas tugom, ali i sjećanjem na njezinu vedrinu, energičnost i pozitivno stajalište u životu koje je prenosila na nas.

Nataša Karamarković Lazarušić, dr. med.