

Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji
Radna grupa za maligne bolesti

Pod pokroviteljstvom
Ministarstva zdravlja Republike Srbije

Nacionalni vodič kliničke prakse

Minimalne kliničke preporuke za dijagnozu, lečenje i praćenje

- *Primarnog karcinoma dojke*
- *Metastatskog karcinoma dojke*
- *Nemikrocelularnog karcinoma bronha*
- *Mikrocelularnog karcinoma bronha*
- *Primarnog karcinoma kolona*
- *Primarnog karcinoma rektuma*
- *Uznapredovalog kolorektalnog karcinoma*
- *Mešovitog ili neseminomskog tumora germinativnog epitela*
- *Seminomskog tumora germinativnog epitela*
- *Karcinoma ovarijuma*

Septembar, 2002.



Projekat izrade Vodiča kliničke prakse i program edukacije pacijenata
finansira Evropska unija i rukovodi Evropska agencija za rekonstrukciju

CIP – Каталогizacija u publikaciji
Nародна библиотека Србије, Београд

616-006 . 04

MINIMALNE kliničke preporuke za dijagnozu, lečenje i praćenje : primarnog karcinoma dojke, metastatskog karcinoma dojke, nemikrocelularnog karcinoma bronha, mikrocelularnog karcinoma bronha, primarnog karcinoma kolona, primarnog karcinoma rektuma, uznapređovalog kolorektalnog karcinoma, mešovitog ili neseminomskog tumora germinativnog epitela, karcinoma ovarijuma / (autor Zoran Tomašević i saradnici). - Beograd : Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse, Radna grupa za maligne bolesti, 2002 (Beograd : Grafika Jovšić). – VI, 36 str. : tabele ; 24 cm. - (Nacionalni vodič kliničke prakse)

Kor. stv. nasl. : Maligne bolesti : karcinom dojke, pluća, kolorektuma, testisa, ovarijuma. – Podaci o autorima preuzeti iz kolofona. – Tiraž 1 000. – Str. III : Uvodna reč / Vladimir S. Kostić. – Bibliografija uz svaki rad.

ISBN 86-83607-08-9

1. Om. stv. nasl. 2. Tomašević, Zoran

a) Maligni tumori

COBISS-ID 101642764

Neminovnost uređenja i osavremenjavanja zdravstvene zaštite u Srbiji prepoznata je od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Na potrebu da se pristupi izradi Vodiča dobre prakse ukalazala je činjenica da se primenjuju neujednačeni kriterijumi lečenja, te da postoji potreba da se kroz uvođenje Vodiča u zdravstveni sistem Srbije formulišu i primene što bolji standardi u pružanju medicinskih usluga građanima. U evropskim zemljama koje imaju dugu tradiciju uređenja zdravstvene zaštite, u toku poslednje decenije se uveliko primenjuje jedinstven način dijagnostikovanja, lečenja i praćenja pojedinih bolesti.

Kao jedan od načina uklapanja u evropske tokove, a sa glavnim ciljem da se bolesnim ljudima u Srbiji pruže jednake mogućnosti lečenja, Evropska unija preko Evropske agencije za rekonstrukciju je uz saglasnost Ministarstva za zdravlje Republike Srbije pokrenula projekat pod nazivom "Racionalizacija propisivanja i primene lekova i izrada dijagnostičko-terapijskih protokola i program edukacije pacijenata". Za tehničku pomoć i realizaciju ovog projekta, Evropska agencija za rekonstrukciju je angažovala EPOS Health Consultants, Bad Homburg/Nemačka.

Pored izrade Vodiča kliničke prakse, ovaj projekat ima za cilj uvođenje uniformnih kriterijuma dobre kliničke prakse u domenu dijagnostike i terapije, kao i izradu programa edukacije bolesnika. Vodiči su namenjeni lekarima svih nivoa zdravstvene zaštite i farmaceutima. Sve faze ovog projekta usmeravao je i kontrolisao Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji. U radu Nacionalnog komiteta učestvovali su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, Opštih bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Kao predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse, želeo bih da istaknem važnost ovih pionirskih koraka u našoj sredini, i da ukažem da oni označavaju početak dugotrajnog procesa.

Ovaj veliki posao nikada ne bi mogao biti sproveden do kraja da nije bilo ogromnog entuzijazma ljudi koji su učestvovali u njemu i koji su uložili svoje vreme, znanje i energiju.

Beograd, 30. septembar 2002.

Predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse,
Prof. dr Vladimir S. Kostić, dopisni član SANU, s.r.
Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Radna grupa za maligne bolesti

Mr sci. dr Zoran Tomašević¹, rukovodilac
Prim. dr sci Svetislav Jelić¹
Prof. dr Ljiljana Radošević-Jelić¹
Doc. dr Nenad Borojević¹
Doc. dr Dragana Jovanović³
Prof. dr Dušan Jovanović²
Prof. dr Slađana Filipović⁴
Doc. dr Vesna Kesić³
Prof. dr Radan Džodić¹
dr Ljubiša Šumarac⁵
Mr ph. Tanja Tomić¹
dr Kosana Stefanović¹¹

Saradnici

Prof. dr Slobodan Čikarić¹
Prim. dr sci. Slobodanka Čolaković¹
Prim. dr sci. Momcilo Inić¹
Prim. dr sci. Milan Prekajski¹
Prim. dr sci. Zora Nešković Konstantinović¹
Mr sci. dr Ljiljana Stamatović¹
Mr sci. dr Zorica Tomašević¹
Mr sci. dr Davorin Radosavljević¹
Dr sci. dr Nada Babović¹
Prof. dr Branimir Guduric²
Prim. dr sci. Ljiljana Miljković²
dr Božica Vujošević²
Doc. dr Ljubomir Muzikravić²
Ass. dr sci. Tomislav Petrović²
Ass. mr sci. Bojana Bokorov²
Prof. dr Aleksandar Živanović²
Prof. dr Jasenko Djozić²
Prim. dr Dragutin Donat²
Prof. dr Jovan Babić²
Ass. dr Tamara Vujkov²
Ass. dr Ferenc Vicko²
Prof. dr Milan Antonić²
Doc. dr Branislav Perin²
Prim. dr Milan Gavrilović²
Ass. dr Miloš Kaledin²
Prim. dr Vukašin Čanak²
Prof. dr Gordana Radosavljević-Ašić³
Prof. dr Radoslav Jaković³
Prof. dr M. Milicević³
Ass. dr P. Bulajić³
Prof. dr Đorđe Argirović³
Prof. dr Cane Tulić³
Prof. dr Spasoje Petković³
Prof. dr Radojka Argirović³
Prof. dr Stojan Radić⁴

Doc. dr Ivan Ignjatović⁴
Doc. dr Ljubinka Velicković⁴
dr Mila Prokić⁴
dr Miroljub Petrović⁴
dr Zoran Pejčić⁴
dr Vesna Stojanović⁴
dr Miodrag Projević⁴
Prof. dr Ratko Ilić⁴
Prof. dr Nebojša Đorđević⁴
Dr sci. Dušica Stojanović⁴
Prim. dr Rastko Djordjević⁴
Ass. dr sci. Svetislav Vrbic⁴
Prim. dr sci. Živojin Dinić⁴
Prof. dr Vuka Katić⁴
Doc. dr Aleksandar Nagorni⁴
dr Dragan Mihajlović⁴
dr Nataša Simonović⁴
Ass. dr sci. Ivića Pejčić⁴
Prof. dr Z. Stanojević⁴
Prim. dr M. Milutinović⁴
Doc. dr V. Lilić⁴
Prim. dr N. Potić-Zečević⁴
Mr sci. S. Ljubenković⁴
Ass. dr B. Đorđević⁴
Ass. dr Milan Rančić⁴
dr Divna Kocić⁴
dr Gordana Stojanović⁴
Prof. dr Dragojlo Gmijović⁴
Prof. dr Dragan Mihajlović⁴
dr Sonja Vjetrov⁶
dr Ilona Černetić⁷
dr Aleksandra Parezanović⁸
dr Snežana Tošović⁹
dr Slađana Natošević¹⁰

¹ Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; ² Institut za onkologiju Sremska Kamenica, Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica; ³ Klinički centar Srbije; ⁴ Klinički centar Niš, Klinika za onkologiju Knez Selo; Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu Knez Selo; ⁵ Onkološki dispanzer Gornji Milanovac; ⁶ Onkološki dispanzer Pančevo; ⁷ Onkološki dispanzer Subotica; ⁸ Onkološki dispanzer Kraljevo; ⁹ Onkološki dispanzer Užice; ¹⁰ Zavod za Onkologiju Kladovo; ¹¹ Klinika za Onkologiju Kragujevac

Sadržaj

UVOD.....	1
PRIMARNI KARCINOM DOJKE.....	4
METASTATSKI KARCINOM DOJKE.....	9
NEMIKROCELULARNI KARCINOM BRONHA.....	14
MIKROCELULARNI KARCINOM BRONHA.....	17
PRIMARNI KARCINOM KOLONA.....	19
PRIMARNI KARCINOM REKTUMA.....	21
UZNAPREDOVALI KOLOREKTALNI KARCINOM.....	24
MEŠOVITI ILI NESEMINOMSKI TUMOR GERMINATIVNOG EPITELA.....	26
SEMINOMSKI TUMOR GERMINATIVNOG EPITELA.....	30
KARCINOM OVARIJUMA.....	33

UVOD

Potreba za uspostavljanjem visokih, zajedničkih, sveobuhvatnih standarda u rutinskoj medicinskoj praksi, koji se odnose, pre svega, na postupke dijagnostike i lečenja malignih oboljenja, dovela je do stvaranja velikog broja vodiča, odnosno uputstava dobre kliničke prakse u svetu. Široka upotreba ovih uputstava treba da omogući visok kvalitet u medicinskom zbrinjavanju onkoloških pacijenata, konstantnu evaluaciju funkcionisanja onkološke zdravstvene zaštite i u svakom momentu, upoređivanje rezultata rada. Definicija vodiča dobre kliničke prakse označava da je to: "Sistematski izrađeno uputstvo, koje treba da omogući lekarima praktičarima i pacijentima donošenje odgovarajuće odluke za medicinsko zbrinjavanje specifičnih kliničkih situacija". U ovoj definiciji ugrađena su tri veoma važna koncepta. Prvo, da se radi o sistematski izrađenom uputstvu, drugo, da vodiči predstavljaju uporište lekarima i pacijentima u donošenju kliničke odluke i treći, možda najznačajniji koncept, odnosi se na definiciju "odgovarajuće" odluke za medicinsko zbrinjavanje. Da bi medicinska odluka bila vredna primene, potencijalna korist mora u dovoljnoj meri da prevazilazi rizik od upotrebe.

U "sistematskom razvoju" vodiča sadržana su dva osnovna metodološka postupka: konsenzus i činjenično-zasnovan ("*evidence-based*") /u daljem tekstu EB/ proces. EB proces predstavlja striktnu metodologiju evaluacije jačine dokaza, zasnovanoj na sveobuhvatnim literaturnim prikazima i meta analizama. Označavanje nivoa preporuke zasniva se na proceni dokaza. Ponekad se ovaj termin pogrešno upotrebljava, pretpostavljajući da se preporuka može dati samo na osnovu podataka dobijenih iz randomizovanih kliničkih studija i meta analiza. Međutim, moguće je da se donese preporuka zasnovana na dokazima manje jačine, kada grupa eksperata, kroz proces evaluacije utvrdi da dokaz podržava preporuku. Teškoće nastaju pri korišćenju ovog rigoroznog EB sistema, kada ne postoji dovoljno podataka za donošenje jasne preporuke ili u drugim situacijama, kao na primer kada dve kliničke studije pokazuju kontradiktorne rezultate. U takvim situacijama preporuke se donose na osnovu konsenzusa eksperata iz različitih institucija.

U izradi nacionalnih vodiča, panel eksperata upravo se rukovodio sa ova dva osnovna metodološka uputstva.

Definicije nivoa dokaza i stepena preporuke u nacionalnim vodičima preuzeti su iz *US Agency for Health Care Policy and Research* i *Evidence-based Medicine-American Society of Clinical Oncology (ASCO)* (Tabela 1).

Kategorije Konsenzusa, koje treba da informišu korisnike na koji način je panel eksperata formirao preporuku, preuzete su iz *US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Steering Committee* (Tabela 2).

Pri donošenju odluke o formi budućih nacionalnih vodiča, pošlo se od nekoliko pretpostavki:

1. Kliničari, generalno suočeni sa eskponencijalno rastućim brojem literaturnih, naučnih podataka, nisu u mogućnosti da u svakodnevnoj praksi evaluiraju značaj novo publikovanih rezultata, niti da u potpunosti prate medicinsku literaturu.
2. Postoji realno stanje prilične raznolikosti u dijagnostici i lečenju malignih oboljenja, čak i kada su u pitanju vodeće onkološke institucije.
3. Postoji potreba da se nacionalnim vodičima obuhvati što veći broj malignih oboljenja.
4. Postoji potreba za prevazilaženjem različitosti među postojećim svetskim vodičima iz onkologije.
5. Postoje određene geografske, kulturološke i sociološke specifičnosti od mogućeg uticaja na proces onkološke zaštite.

Imajući u vidu sve navedene pretpostavke, panel eksperata u potpunosti se složio da forma budućih nacionalnih vodiča bude zasnovana na ESMO ("*European Society for Medical Oncology*") preporukama za dijagnostiku i lečenje malignih oboljenja ("*ESMO Minimal Clinical Recommendations*").

Polazeći od potrebe da se na evropskom nivou izrade kliničke preporuke, koje će pružiti neophodnu pomoć onkolozima pri donošenju kliničkih odluka i koje će olakšati dogovore sa odgovarajućim političkim strukturama, osiguravajućim fondovima i dr. ESMO je 1998 započeo proces izrade Minimalnih kliničkih preporuka. ESMO preporuke predstavljaju osnovni standard u onkologiji, neophodan u svim zemljama Evrope. Ovim preporukama prevaziđene su razlike u dizajnu postojećih evropskih nacionalnih vodiča i istovremeno ugrađeni stavovi evropskih asocijacija za hirurgiju (ESSO) i radioterapiju (ESTRO) malignih oboljenja.

Nacionalna onkološka grupa odlučila je da na postojeće ESMO preporuke ustanovi i odgovarajuće dopune, shodno navedenim pretpostavkama i specifičnostima vezanim za nacionalna iskustva u onkološkoj zdravstvenoj zaštiti.

Onkološka grupa je jedinstvena u stavu da je najbolji vid lečenja onkoloških pacijenata putem kontrolisanih kliničkih studija.

Pri donošenju odluke o formi budućih preporuka onkološka grupa je razmatrala i potencijalne probleme vezane za primenu kliničkih vodiča, sagledane kroz iskustva drugih zemalja, da:

- preporuke mogu imati veoma mali uticaj na donošenje kliničkih odluka, ukoliko ne budu prihvaćeni od strane najvećeg broja lekara;
- pojedini lekari kliničke preporuke smatraju izazovom i napadom na njihovu autonomiju;
- pojedini lekari smatraju da su preporuke nedovoljno "senzitivne" za njihove pacijente i dr.

Stoga je onkološka grupa ustanovila načelo, da se pri izradi preporuka mora obezbediti: multidisciplinarnost, multiinstitucionalnost i multiprofesionalnost, kao osnova buduće implementacije protokola i kooperativnosti.

Za izradu prve serije minimalnih kliničkih preporuka za dijagnostiku, lečenje i praćenje, izabrani su sledeći onkološki entiteti:

1. primarni karcinom dojke
2. rekurentni i metastatski karcinom dojke
3. mikrocelularni karcinom bronha
4. nemikrocelularni karcinom bronha
5. karcinom ovarijuma
6. neseminomski tumori germinativnog epitela testisa
7. seminomski tumori germinativnog epitela testisa
8. primarni karcinom rektuma
9. primarni karcinom kolona
10. uznapredovali kolorektalni karcinom

Svaka izmena, odnosno dopuna postojećih ESMO preporuka, označena je odgovarajućom kategorijom konsenzusa, kao što je prethodno navedeno.

U preporukama je takođe istaknuto da je pojedine terapijske procedure potrebno sprovesti isključivo kroz kontrolisane kliničke studije, u većim onkološkim centrima.

Onkološka grupa smatra da će uvođenje ovih preporuka u kliničku praksu, posle perioda potrebnog za sagledavanje svih prednosti i nedostataka, stvoriti uslove da se pristupi izradi kompletnih, sveobuhvatnih kliničkih vodiča, kao i izradi nove serije preporuka.

Tabela 1. Definicija nivoa dokaza i stepena preporuke

Nivo dokaza

I	Dokazi dobijeni iz meta analiza multiplih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizovane kliničke studije sa niskim nivoom lažno pozitivnih i lažno negativnih grešaka (veoma jaki dokazi).
II	Dokazi dobijeni iz najmanje jedne dobro dizajnirane eksperimentalne kliničke studije. Randomizovane kliničke studije sa visokim nivoom lažno pozitivnih i/ili lažno negativnih grešaka (slabi dokazi).
III	Dokazi dobijeni iz dobro dizajniranih, kvazi-eksperimentalnih kliničkih studija, kao što su nerandomizovane kontrolisane studije jedne grupe istraživača, uporedne serije izdvojenih slučajeva.
IV	Dokazi dobijeni iz dobro dizajniranih, ne-eksperimentalnih studija kao što su komparativne, deskriptivne i studije izolovanih slučajeva.
V	Dokazi dobijeni iz prikaza pacijenata i kliničkih iskustava.

Stepen preporuke

A	Potrebna je najmanje jedna randomizovana, kontrolisana klinička studija, u sklopu celokupnih literaturnih podataka visokog kvaliteta i doslednosti, usmerenih na specifičnu preporuku. To su dokazi nivoa I ili dokazi potvrđeni ponovljenim studijama nivoa II, III ili IV.
B	Raspoloživi podaci iz dobro sprovedenih nerandomizovanih kliničkih studija, visokog kvaliteta i doslednosti (nivo II, III ili IV).
C	Podaci dobijeni iz nerandomizovanih kliničkih studija niskog stepena doslednosti (nivo dokaza II, III ili IV).
D	Podaci koji nisu zasnovani na sistematskom pristupu, dobijeni na osnovu mišljenja ili iskustva eksperata, niskog kvaliteta i mogućnosti direktne kliničke primene.

Tabela 2. Kategorije konsenzusa

Kategorija 1	Uniformni konsenzus zasnovan na dostupnim dokazima visokog nivoa (randomizovane kliničke studije, meta analize).
Kategorija 2	Preporuke, za koje ne postoje dokazi visokog nivoa, već su zasnovane na podacima kliničkih studija faze 2, randomizovanim stidijama manje jačine ili kliničkom iskustvu i proceni. Ova kategorija se deli u dve podkategorije: 2A i 2B.
Kategorija 2A	Postoji uniformna saglasnost među ekspertima za davanje preporuke koje su zasnovane na dokazima nižeg nivoa.
Kategorija 2B	Situacija u kojoj ne postoji opšta saglasnost za davanje preporuke, uz istovremeni opšti stav da preporuka nije pogrešna i da su oba stava podjednako prihvatljiva.
Kategorija 3	Postoji izrazito neslaganje među ekspertima oko opravdanosti davanja preporuke i najčešće je izraz različite interpretacije literaturnih podataka.

MINIMALNE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE, ADJUVANTNU TERAPIJU I PRAĆENJE PACIJENATA SA PRIMARNIM KARCINOMOM DOJKE

Incidenca

- Standardizovana stopa incidence karcinoma dojke u Srbiji iznosi 51.7/100.000 godišnje, dok u Evropskoj uniji iznosi 94/10⁵, a mortalitet 30 /10⁵. Nakon sprovedenog primarnog lečenja, sa kurativnom namerom, relaps nastaje kod 10-30% pacijenata u stadijumu I, tokom 10 godina praćenja i u 40-50% u stadijumu II, tokom petogodišnjeg praćenja (III, A). Do 85% relapsa bolesti nastaje unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze. Nakon sprovedene post-operativne radioterapije, lokoregionalni recidiv javlja se u manje od 10% pacijenata (I, A).

Dijagnoza

- Patološka dijagnoza treba da se postavi prema klasifikaciji SZO (TNM), analizom svih odstranjenih tkiva. Neophodno je da se opišu: veličina tumora, histološki tip, gradus, nuklearni gradus, vaskularna invazija, margine resekcije, broj i pozitivnost odstranjenih limfnih nodusa. Neophodno je i da se odredi sadržaj receptora u tkivu, biohemijskom ili imunohistohemijskom metodom (III, 14). Ostali markeri, uključujući HER2, rutinski se ne određuju (II, 12).

Utvrđivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Rutinski je potrebno da se uradi: kompletna krvna slika, standardne biohemijske analize, uključujući enzime jetre, alkalnu fosfatazu; bilateralna mamografija (kod pojedinih pacijenata i ultrazvuk dojki); utvrđivanje menstrualnog statusa (Kategorija 2a).
- Kod pacijenata sa povišenim rizikom (N2, T3, T4 tumora ili kod kliničke sumnje na postojanje metastaza), potrebno je uraditi: RTG pluća, ultrazvučni pregled abdomena; scintigrafiju skeleta i/ili RTG koštanog sistema ukoliko je klinički indikovano (Kategorija 2a).
- Postoperativno, kod pacijenata sa ≥ 4 pozitivna aksilarna limfna nodusa, ukoliko nije načinjeno pre operacije, potrebno je dijagnostiku dopuniti sa: radiografijom pluća, ultrazvučnim pregledom abdomena, scintigrafijom skeleta i/ili radiografijom koštanog sistema (Kategorija 2a).
- Za “nodus negativne” pacijente, u cilju određivanja adjuvantne terapije, preporučuje se razvrstavanje prema kategorijama rizika (Tabela 1), (III, 13).
- Pacijenti sa tumorom manjim čak i od 1 cm mogu imati koristi od adjuvantnog lečenja hemioterapijom i/ili tamoksifenom (II, 19).

Tabela 1. Kategorije rizika "nodus negativnih" pacijenata

Kategorija rizika	Veličina tumora	ER/PR**	Gradus	Starost*	Komentar
Nizak rizik	≤ 2 cm	Pozitivni	1	≥ 35	Svi faktori moraju biti pozitivni
Povišen rizik	> 2 cm	Negativni	2-3	< 35	Dovoljan jedan pozitivan faktor

* Starosna granica nije jasno definisana

** Pozitivni ER/PR, određeni imunohistohemijski smatraju se kada je ≥10% ćelija pozitivno (slabo ili jako), bilo za ER ili PR (IV, 10). Postoji izvesna hormonska zavisnost čak i kada je samo 1-9% tumorskih ćelija ER slabo pozitivno (III, 14). ER i PR pozitivni tumori smatraju se "hormono-senzitivnim". Granice pozitivnosti za biohemijski određene receptore iznose za ER ≥10 fmol/mg i za PR ≥20 fmol/mg. Izvesna "hormonska senzitivnost" postoji i kod tumora u kome se receptori smatraju negativnim, ali prisutnim (ER 1-9 fmol/mg i PR 1-19 fmol/mg). (Kategorija 2a)

Terapijski plan

- Multidisciplinarni, konzilijarni pristup neophodan je u planiranju lokalne i sistemske terapije, kao i u određivanju redosleda terapijskih postupaka (III, 31). Za sve pacijente treba da se razmotri mogućnost uključivanja u kliničke studije (IV, 10, 11).

Lokalna terapija

- Generalno, operabilni karcinom dojke inicijalno se leči hirurški, bilo poštedom intervencijom ili mastektomijom, obe u kombinaciji sa disekcijom aksile (24).
- Za procenu mogućnosti da se izbegne disekcija aksile kod "sentinel" nezahvaćenih limfnih nodusa, neophodne su randomizovane kliničke studije (III, 29). U nedostatku takvih podataka, ova metoda može da se primeni u ustanovama sa velikim iskustvom i sigurnošću u sprovođenju, uz potpuno objašnjenje pacijentima o mogućim nedostacima metode.
- Postoperativna radioterapija apsolutno se preporučuje posle sprovedene poštodne hirurške intervencije (I, 24).
- Broj pregledanih limfnih nodusa je minimum 10 (Kategorija 2a).
- Radioterapija posle mastektomije indicirana je kod pacijenata sa 4 ili više pozitivna limfna nodusa (II, 30), za T3 tumore sa pozitivnim aksilarnim nodusima (III, 30), postojanja vaskularne invazije i širenja izvan limfnih nodusa aksile (Kategorija 2a).
- U odabranoj grupi pacijenata potrebno je da se razmotri postoperativna radioterapija regije unutrašnje mamarne arterije i odgovarajuće natključne jame (Kategorija 2b).
- Sve podgrupe pacijenata, lečene poštedom hirurškom intervencijom zbog duktalnog karcinoma *in situ* (DCIS) imaju koristi od adjuvantne radioterapije i adjuvantne hormonoterapije tamoksifenom (I, 27, 32). Kod velikih DCIS >4cm, kao i multicentričnih DCIS, potrebno je da se razmotri mastektomija (Kategorija 2a).

Primarno sistemsko lečenje (neoadjuvantno)

- Primarna neoadjuvantna terapija indikovana je za inoperabilni lokalno uznapredovali karcinom dojke (stadijum IIIB, T4 (uključujući i T4d), N2-3, regionalne M1) (III, 26). Kada je to moguće primarno sistemsko lečenje treba da bude praćeno hirurškom intervencijom i radioterapijom.
- Da bi se omogućila poštena hirurška intervencija velikih operabilnih karcinoma dojke, treba da se razmotri primarna sistemski terapija (I, 15).
- U primarnom hemioterapijskom pristupu obe kategorije karcinoma preporučuju se prvenstveno antraciklinski režimi (Kategorija 2a).

Adjuvantno lečenje

- Pre odluke za primenu adjuvantne terapije neophodno je da se proceni prognoza u slučaju da se ne primenjuje adjuvantno lečenje. Pri izboru adjuvantne terapije, za svakog pojedinačnog pacijenta mora da se proceni potencijalna korist i mogući neželjeni efekti. To se u potpunosti mora objasniti svakom pacijentu (IV, 7, 10, 11).

Tamoksifen: Svi pacijenti sa ER i/ili PR prisutnim tumorima treba da dobiju tamoksifen 20 mg/dan, tokom 5 godina (I, 8). Nema dovoljno dokaza o opravdanosti primene tamoksifena u slučaju odsustva pozitivnih receptora (Kategorija 1).

Nema dovoljno dokaza da li treba primeniti istovremeno ili sekvencijalno tamoksifen sa hemioterapijom ili radioterapijom (Kategorija 2b).

Ablacija ovarijuma: Ablacija ovarijuma predstavlja efikasnu adjuvantnu terapiju za premenopauzne pacijente sa hormono senzitivnim tumorima (I, 16). Bilateralna ovariektomija i zračna terapija ovarijuma dovode do ireverzibilne ablacije ovarijuma. Nema dovoljno dokaza, kada je potrebno da se uradi ablacija ovarijuma (Kategorija 2a).

Primena LHRH-analoga dovodi do reverzibilne ovarijalne supresije, te je potrebno da se primenjuju najmanje 2 godine (III, 10).

Hemioterapija: U adjuvantnom hemioterapijskom lečenju potrebno je da se primene kombinovani režimi (I, 3).

Optimalno vreme za početak adjuvantne hemioterapije je unutar 3 nedelje od operacije (Kategorija 1).

U kategoriji nodus pozitivnih pacijenata, davanje 6 ciklusa antraciklinske hemioterapije predstavlja umereno efikasniji, ali i toksičniji režim od 6 ciklusa CMF (I, 5, 6, 18). To je takođe pokazano u jednoj kliničkoj studiji za grupu nodus negativnih pacijenata, visokog rizika (22). Izgleda da postoji granična vrednost doze antraciklina u adjuvantnom pristupu, ispod koje je efikasnost manja (I, 4, 6).

Četiri ciklusa AC hemioterapije je komparabilno u efikasnosti sa 6 ciklusa CMF (I, 2, 17).

U jednoj kliničkoj studiji pokazano je da podgrupa nodus negativnih pacijenata sa malim, ER pozitivnim tumorima, ima koristi od primene adjuvantne hemioterapije (21).

Hemioterapijski režimi:

CMF p.o "klasični" (Bonadonna)	Ciklofosfamid	100 mg/m ² , Dan 1-14, p.o.
	Metotreksat	40 mg/m ² , Dan 1 i 8, i.v.
	5-fluorouracil	600 mg/m ² , Dan 1 i 8, i.v., svakih 28 dana x 6

CMF i.v.	Ciklofosfamid	600 mg/m ² , Dan 1 i 8, i.v.
	Metotreksat	40 mg/m ² , Dan 1 i 8, i.v.
	5-fluorouracil	600 mg/m ² , Dan 1 i 8, i.v., svakih 28 dana x 6

FAC	5-fluorouracil	500 mg/m ² , Dan 1, i.v.
	Ciklofosfamid	500 mg/m ² , Dan 1, i.v.
	Adriablastin	50 mg/m ² , Dan 1, i.v., svakog 21 dana x 6

NODUS NEGATIVNI (N0) PACIJENTI	
Nizak rizik (hormono zavisni)	Tamoksifen* ili Ø
Viši rizik (hormono zavisni):	
- premenopauzni	Ovarijalna ablacija + tamoksifen, ili Hemioterapija + tamoksifen***, ili Tamoksifen***, ili Ovarijalna ablacija
- postmenopauzni	Tamoksifen, ili Hemioterapija + tamoksifen
Viši rizik (hormono nezavisni):	
- premenopauzni	Hemioterapija**
- postmenopauzni	Hemioterapija

NODUS POZITIVNI (N+) PACIJENTI	
Hormono zavisni:	
- premenopauzni	Hemioterapija + tamoksifen, ili Ovarijalna ablacija + tamoksifen (II, 33)
- postmenopauzni	Tamoksifen, ili Hemioterapija + tamoksifen
Hormono nezavisni:	
- premenopauzni	Hemioterapija**
- postmenopauzni	Hemioterapija

* izrazito pozitivni SR (Kategorija 2a)

** preporuka: prvenstveno FAC

*** tamoksifen bez ovarijalne ablacije treba da se primen i samo uz efikasnu kontracepciju, koja nije hormonska

Praćenje

- anamneza i fizikalni pregled svakih 3-6 meseci prve 3 godine, zatim svakih 6-12 meseci naredne tri godine, a zatim jednom godišnje, uz poseban osvrt na kasne neželjene efekte, kao što je osteoporoza
- ipsilateralna (u slučaju poštedne operacije) i kontralateralna mamografija svakih 1-2 godine
- sledeći testovi se ne preporučuju rutinski kod asimptomatskih pacijenata: krvna slika, bihemijske analize, RTG pluća, scintigrafija skeleta, ultrazvuk jetre, CT pregled toraksa i abdomena i tumorski markeri, kao što su CA 15-3 ili CEA (I, 20).

Literatura

1. Bonadonna G., et al. N Engl J Med 1995; 332: 901.
2. Fisher B., et al. J Clin Oncol 1990; 8: 1483.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Lancet 1998; 352: 930.
4. Wood W., et al. N Engl J Med 1994; 330: 1253.
5. Levine MN., et al. J Clin Oncol 1998; 16: 2651.
6. French Adjuvant Study Group. J Clin Oncol 2001; 19: 602.
7. <http://consensus.nih.gov> (2001; 17: 1-23).
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 351: 1451.
9. ASCO Panel. J Clin Oncol 1997; 15: 2149.
10. Goldhirsch A., et al. International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001; 19(18): 3817-3827.
11. <http://www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcpg/downloadhtm> (Canadian levels of evidence).
12. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 966.
13. Carter CL., et al. Cancer 1989; 631: 81.
14. Harvey JM., et al. J Clin Oncol 1999; 17: 1474.
15. Fisher B., et al. J Clin Oncol 1998; 16: 2672.
16. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Lancet 1996; 348: 1189.
17. Fisher B., et al. J Clin Oncol 2001; 19: 931.
18. Mouridsen HT., et al. Proc ASCO 1999; 18: 68a (#254).
19. Fisher B., et al. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 112.
20. ASCO Panel. J Clin Oncol 1996; 14: 2843.
21. Fisher B., et al. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1652.
22. Hutchins L., et al. Proc ASCO 1998; 17: 1a (#2).
23. Ravaioli A., et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1234.
24. Fisher B., et al. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11: 7.
25. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1757.
26. Brito RA., et al. J Clin Oncol 2001; 19: 628.
27. Fisher B., et al. J Clin Oncol 1998; 16: 441.
28. http://cis.nci.nih.gov/fact/3_62.htm
29. Veronesi U., et al. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 368.
30. Recht A., et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1539.
31. Chang JH., et al. Cancer 2001; 91: 1231.
32. Fisher B., et al. Lancet 1999; 353: 1993.
33. Boccardo F., et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2718.

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA RECIDIVIRAJUĆIM / METASTATSKIM KARCINOMOM DOJKE

Incidenca

- Standardizovana stopa incidence karcinoma dojke u Srbiji iznosi 51.7/100.000 godišnje, dok u Evropskoj uniji iznosi 94/10⁵, a mortalitet 30 /10⁵. Nakon sprovedenog primarnog lečenja, sa kurativnom namerom, relaps nastaje kod 10-30% pacijenata u stadijumu I, tokom 10 godina praćenja i u 40-50% u stadijumu II, tokom petogodišnjeg praćenja (III, A). Do 85% relapsa bolesti nastaje unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze. Nakon sprovedene postoperativne radioterapije, lokoregionalni recidiv javlja se u manje od 10% slučajeva (I, A).

Dijagnoza

- Kliničku sumnju potrebno je potvrditi radiografskim pregledima ili drugim odgovarajućim dijagnostičkim metodama.
- Histo ili citopatološka potvrda treba da se načini kada je to moguće.

Utvrđivanje stadijuma bolesti i procena rizika (Tabela 1)

- Kompletna istorija bolesti, posebno vezana za lečenje primarnog tumora i menstrualni status.
- Fizikalni pregled, performans status.
- Krvne analize: kompletna krvna slika, analize funkcije jetre i bubrega, alkalna fosfataza, kalcijum, CA 15-3.
- RTG pluća i/ili CT toraksa, ultrazvuk ili CT abdomena; scintigrafija skeleta i/ili RTG koštanog sistema ukoliko je klinički indikovano; CT ili MR mozga ukoliko je neurološki indikovano.
- Korisno je da se uradi ekstirpacija ili biopsija dostupnih metastatskih promena radi određivanja steroidnih receptora, ukoliko nisu određeni u primarnom tumoru.

Tabela 1. Faktori koji utiču na prognozu metastatskog karcinoma dojke

Dobra prognoza	Loša prognoza
ER/PR pozitivni tumor	ER/PR negativni tumor
Dugotrajni interval bez bolesti (> 1 godine)	Kratak interval bez bolesti (< 1 godine)
Ostvaren terapijski odgovor na prvu liniju hemioterapije	Nije ostvaren primarni terapijski odgovor
Nema visceralnih meta	Visceralne meta
Ograničen broj metastatskih mesta, mali volumen bolesti	Veliki broj metastatskih mesta i/ili Voluminozna bolest
HER-2 negativni tumor	HER-2 pozitivni tumor

Terapijski plan

- Izolovani recidiv leči se kao novo primarno oboljenje, sa kurativnim ciljem, uključujući i adjuvantnu terapiju.
- Terapija sistemske bolesti je palijativnog karaktera, sa ciljem poboljšanja kvaliteta života i produženja preživljavanja (I, A).
- Palijativna radioterapija može da se primeni kod: metastaza u kostima, metastaza u centralnom nervnom sistemu, postojećeg i/ili pretećeg krvavljenja, razvoja sindroma gornje šuplje vene i dr. (Kategorija 2a).

Pacijenti sa dobrom prognozom

- Lečenje se, po pravilu započinje hormonskom terapijom (Tabela 2)

(i) Premenopauzni pacijenti

- Bez prethodne adjuvantne terapije tamoksifenom: tamoksifen sa ablacijom ovarijuma.
- Prethodno primenjena adjuvantna terapija tamoksifenom (pod uslovom ostvarene menopauze, u suprotnom ovarijalna ablacija): inhibitori aromataze treće generacije.

(ii) Postmenopauzni pacijenti

- Tamoksifen ili inhibitori aromataze
- Progestini mogu da se primene kao sekundarna hormonoterapija uz uslov da bolest ostaje u grupi sa dobrom prognozom.
- Bisfosfonati su efikasni lečenju hiperkalcemije i palijaciji simptoma osteolitičkih metastaza (I, A) /preporuka pamidronat – Kategorija 2a/.
- Kod hormono-rezistentnih oblika potrebno je da se primeni hemioterapija.
- Konkomitantna hemio-hormono terapija se ne preporučuje, osim u selektovanih pacijenata (Kategorija 2a).

Tabela 2. Hormonska terapija u metastaskom karcinomu dojke

Antiestrogeni	LHRH analozi
Tamoksifen	Goserelin
Inhibitori aromataze treće generacije	Progestini
Anastrozol Letrozol	Medroksiprogesteron acetat Megestrol acetat

Pacijenti sa lošom prognozom

- Lečenje treba da se započne hemioterapijom (Tabela 3)
- (i) **pacijenti kod kojih nije sprovedena adjuvantna hemioterapija ili nije primenjena adjuvantna hemioterapija sa antraciklinskim režimima**
 - Prva linija: antraciklinski kombinovani režimi (CMF u selektovanoj grupi)
 - Druga linija: taksanski kombinovani režimi
 - Treća linija(moguće): vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin
- (ii) **pacijenti kod kojih je prethodno sprovedena adjuvantna antraciklinska hemioterapija***
 - Prva linija: taksani (CMF u selektovanoj grupi)
 - Druga linija: vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin

* u odabranoj grupi može da se razmotri retreatman (Kategorija 2a).

- Kod HER-2 pozitivnih (IHC ++++) tumora terapija monoklonskim antitelima može da se kombinuje sa hemioterapijom (II, B).
- Primena hemioterapije posle treće i daljih linija, retko je opravdana i to isključivo ukoliko je performans status 0 ili 1.

Tabela 3. Izbor najčešće korišćenih režima

Neantraciklinski režimi: Ciklofosfamid / metotreksat / fluorouracil (CMF) Mitomicin / vinblastin (MV)
Antraciklinski režimi: Fluorouracil / adriamicin / ciklofosfamid (FAC) Fluorouracil / epirubicin / ciklofosfamid (FEC)
Taksan / antraciklin režimi: Adriamicin / taksan (AT) (paklitaksel ili docetaksel) Epirubicin / taksan (ET) (paklitaksel ili docetaksel)
Ostali aktivni lekovi: Vinorelbin Kapecitabin Trastuzumab Gemcitabin

Evaluacija terapijskog odgovora

- Posle 3 meseca sprovođenja hormonske terapije, odnosno 2-3 ciklusa hemioterapije ili prema kliničkim indikacijama: anamneza, fizikalni pregled, ponavljanje početnih radiografskih i ultrazvučnih pregleda, krvne analize i eventualno CA 15-3.

Praćenje

- Praćenje po završenom lečenju izolovanog recidiva sprovodi se kao za primarni karcinom dojke.
- Ostali pacijenti treba da se prate dovoljno često da bi se obezbedila odgovarajuća palijativna simptomatska terapija i kvalitet života.

Literatura

1. Rosen PP, Groshen S, Saiago PE, et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1239-1251.
2. Stockler M, Wilcken N.R.C, Ghersi D, ym. Systemic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 200; 26: 151-168.
3. Body J-J. Bisphosphonates in breast cancer and other solid tumors. *Cancer and the skeleton*. Edit. Rubens R. and Mundy GR. Martin Dunitz Ltd. 2000.pp 231-243.
4. Fossati R, Confalonieri, Torri V, ym. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer, A systematic review of published randomized trials involving 31.510 women. *J Clin Oncol*; vol 16, No 10, 1998: pp 3439-3460.
5. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer* 1998; 6: 1142-1152.
6. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 2: 453-461.
7. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to Tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-3767.
8. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44(3): 201-210.
9. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over expresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-790.

STANJA ZBOG KOJIH SE PACIJENT UPUĆUJE ONKOLOGU

TVRDINA U DOJCI <ul style="list-style-type: none">• nova, čak i najmanja tvrdina• nova tvrdina na terenu prethodnih nodularnih promena• asimetrična nodularnost koja postoji i posle menstruacije• apces ili upala dojke koja ne prolazi posle jedne kure antibiotika• cista koja se stalno puni ili recidivantna cista
BOL <ul style="list-style-type: none">• ukoliko je udružen sa tvrdinom u dojci• uporan bol koji utiče na normalan život pacijenta i ne reaguje na jednostavne mere, kao što su analgetici, promena donjeg rublja i dr.• jednostran, perzistirajući bol kod žena u menopauzi
SEKRECIJA IZ DOJKE <ul style="list-style-type: none">• sve žene životnog doba 50 i više• žene mlađe od 50 godina sa:<ul style="list-style-type: none">○ sukrvičavom sekrecijom; ili○ obostranom sekrecijom koja boji rublje; ili○ perzistirajućom sekrecijom iz jednog kanalića
RETRAKCIJA ILI PROMENA OBLIKA MAMILE, EKCEM MAMILE
PROMENE KONTURE KOŽE

STANJA KOJA U POČETKU MOGU DA SE REŠAVAJU U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

<ul style="list-style-type: none">• mlade žene (< 35 godina) sa tvrdim, napetim dojkama i starije žene sa simetričnim nodularnim promenama, uz uslov da nema lokalizovanih patoloških promena• žene sa slabim ili umerenim bolovima u grudima, ali bez palpabilnih promena• žene mlađe od 50 godina, sa sekrecijom iz više od jednog kanalića dojke ili povremenom sekrecijom koja nije sukrvičava

MINIMALNE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA NEMIKROCELULARNIM KARCINOMOM BRONHA (NSCLC)

Incidenca

- Incidencija karcinoma bronha u Evropskoj uniji iznosi 52.5 dok je stopa smrtnosti 48.7 na 100.000 godišnje. Kod muškaraca, ove stope su 79.3 i 78.3, a kod žena 21.6 i 20.5. Standardizovana stopa incidence (ASR) karcinoma bronha u Srbiji iznosi 80.9. Sitnoćelijski karcinom čini oko 20% svih obolelih. Pušenje je odgovorno za oko 90% mortaliteta kod muškaraca, dok kod žena oko 80%.

Dijagnoza

- Histopatološka dijagnoza postavlja se bronhoskopskom ili hirurškom biopsijom, odnosno aspiracionom biopsijom tankom iglom, a prema klasifikaciji SZO.

Odredjivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Kompletna istorija bolesti, fizikalni pregled, RTG pluća, ultrazvuk abdomena, CT toraksa, uključujući natključne regije i vrat, kao i CT abdomena ukoliko je klinički indikovano. Neurološka anamneza i pregled (CT ili MR mozga ukoliko je neurološki indikovano).
- Biopsija medijastinalnih limfnih nodusa kod operabilnih nesitnoćelijskih karcinoma bronha, ukoliko se CT pregledom utvrde nodusi >1cm u najkraćem promeru.
- Scintigrafija skeleta, u slučaju koštanog bola, povišenog serumskog kalcijuma ili povišene alkalne fosfataze.
- Stadijum bolesti nemikrocelularnog karcinoma pluća određuje se prema TNM klasifikaciji iz 1997 godine (Tabela 1).

Tabela 1. TNM klasifikacija nemikroćelijsog karcinoma pluća

Okultni karcinom	Tx	N0	M0
Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum IA	T1	N0	M0
Stadijum IB	T2	N0	M0
Stadijum IIA	T1	N1	M0
Stadijum IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stadijum IIIA	T1, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
Stadijum IIIB	Bilo koji T T4	N3 Bilo koji N	M0 M0
Stadijum IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Lečenje I i II stadijuma bolesti

- Hirurška intervencija predstavlja standardni pristup lečenja ranih stadijuma nemikrocelularnog karcinoma pluća. Primena adjuvantne i/ili neoadjuvantne hemioterapije može da se razmotri samo kroz kontrolisane kliničke studije u velikim onkološkim centrima. Uloga postoperativne radioterapije nije precizno određena.
- Kurativnom radioterapijom, kao jedinim modalitetom lečenja može se postići petogodišnje preživljavanje i do 40% selektovanih pacijenata u prvom kliničkom stadijumu, te je potrebno da se razmotri kod inoperabilnih pacijenata stadijuma I i II.

Lečenje III stadijuma bolesti

- Preoperativna hemioterapija preporučuje se u resektabilnom obliku stadijuma IIIA. U randomizovanoj studiji, preživljavanje pacijenata u stadijumu IIIA bilo je značajno produženo indukcijom hemioterapijom i hirurškom resekcijom, a u poređenju sa samo resekcijom (I, A).
- Kombinovana hemioterapija zasnovana na platinskim derivatima i torakalna radioterapija preporučuju se za lokalno odmakle, neresektabilne karcinome stadijuma IIIB ili za inoperabilne pacijente u stadijumu IIIA (I, A).

Lečenje IV stadijuma bolesti

- Kombinovana hemioterapija zasnovana na platinskim derivatima produžava preživljavanje, popravljajući kvalitet života i kontrolu simptoma u IV stadijumu bolesti (I, A).

Najčešće primenjivane kombinacije

- MVP: Mitomycin C 8 mg/m²,
 Vinblastin 6 mg/m²,
 Cisplatin 50 mg/m², Dan 1, na tri nedelje
- EP: Etopozid 100-120 mg/m², Dan 1-3,
 Cisplatin 100 mg/m², Dan 1, na četiri nedelje
- MIC: Ifosfamid 4000 mg/m², Dan 1,
 Mitomycin C 6 mg/m², Dan 1,
 Cisplatin 50 mg/m², Dan 2
- Cisplatin u terapijskim šemama može da se zameni karboplatinom, AUC 5. U primarnom pristupu dolazi u obzir kombinacija platinskih derivata i novih lekova (taksani, gemcitabin, vinorelbin, irinotekan), ali samo kroz kontrolisane kliničke studije, u velikim onkološkim centrima (Kategorija 2a).

Sekundarna hemioterapija

- Sekundarne hemioterapija popravljajući simptome bolesti i može da produži preživljavanje u odabranoj grupi pacijenata (III, C).

Evaluacija odgovora na lečenje

- Procena terapijskog odgovora obavezna je posle 2-3 ciklusa hemioterapije, ponavljanjem inicijalnih dijagnostičkih testova.

Praćenje pacijenata

- Optimalni pristup post-terapijskom vođenju pacijenata sa karcinomom bronha, uključujući ulogu radiološke evaluacije, je kontroverzan. Za bolesnike lečene sa kurativnim ciljem, ponavlja se anamneza i fizikalni pregled svaka 3 meseca tokom prve dve godine, a zatim svakih 6 meseci.

Literatura

1. Mountain CF. Revision in the International system for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
2. Stewart PA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
3. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
4. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.

MINIMALNE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA MIKROCELULARNIM KARCINOMOM BRONHA (SCLC)

Incidenca

- Incidenca karcinoma bronha u Evropskoj uniji iznosi 52.5 dok je stopa smrtnosti 48.7 na 100.000 godišnje. Kod muškaraca, ove stope su 79.3 i 78.3, a kod žena 21.6 i 20.5. Standardizovana stopa incidence (ASR) karcinoma bronha u Srbiji iznosi 80.9. Sitnoćelijski karcinom čini oko 20% svih obolelih. Pušenje je odgovorno za oko 90% mortaliteta kod muškaraca, dok kod žena oko 80%.

Dijagnoza

- Histopatološka dijagnoza postavlja se bronhoskopskom ili hirurškom biopsijom, odnosno aspiracionom biopsijom tankom iglom, a prema klasifikaciji SZO.

Određivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Stadijum bolesti se utvrđuje prema jednostavnom, dvostadijumskom sistemu (Veteran's Administration Lung Cancer Study Group) na ograničenu bolest (LD) i proširenu bolest (ED).
- Ograničena bolest: definicija je zasnovana na mogućnosti obuhvatanja celog tumora jednim "prihvatljivim" radioterapijskim poljem. Pacijent sa ograničenom bolešću ima tumor ograničen na jedan hemitoraks s metastazama u regionalnim limfnim nodusima, uključujući istostrane hilarne, nadključne i medijastinalne limfne noduse, kao i kontralateralne hilarne noduse.
- Proširena bolest: predstavlja svako širenje tumora izvan gore definisanih granica, uključujući istostrane plućne metastaze, kao i maligni pleuralni izliv.
- Pored kompletne istorije bolesti i fizikalnog pregleda, procedurom stažiranja treba najmanje da se obuhvati: RTG pluća, kompletna krvna slika, funkcionalni testovi jetre, bubrega, LDH, natrijum, CT toraksa, ultrazvuk abdomena i ukoliko je klinički indikovano, CT pregled abdomena.
- Dodatni testovi, kojima se definiše ograničena bolest u simptomatskih pacijenata ili u kojih se fizikalnim pregledom postavi sumnja na metastaze, su: scintigrafija skeleta, CT mozga, biopsija kostne srži. Ukoliko je jedan od ovih testova pozitivan, potvrđuje se proširena bolest i nema potrebe za daljim ispitivanjem (V, D).

Lečenje ograničene bolesti

- Standardni hemioterapijski režimi, i za pacijente dijagnostikovane hirurški, zasnovani su na kombinaciji etopozid-cisplatin* ili ciklofosamid-doksorubicin** u 4-6 ciklusa (I, A). Hemioterapija održavanja nije doprinela značajnijem produžetku preživljavanja (II, A).
- Etopozid-cisplatin kombinacija široko je prihvaćena kao standard hemioterapije za ograničenu bolest, posebno iz razloga što može da se kombinuje sa istovremenom radioterapijom, a bez pojave značajnije toksičnosti (II, A).
- Radioterapija toraksa popravља lokalnu kontrolu i preživljavanje, te treba da se primeni kod svih pacijenata sa ograničenom bolešću. U nekoliko studija predlaže se rano započinjanje radioterapije tokom hemioterapije (II-III, A).

- Profilaktička radioterapija mozga preporučuje se kod pacijenata u stadijumu ograničene bolesti, sa prethodno ostvarenom kompletnom kliničkom remisijom, jer smanjuje rizik od pojave cerebralnih metastaza i produžava preživljavanje (II, B).

* PE: etopozid 100-120 mg/m², Dan 1-3
cisplatin 75-100 mg/m² ili carboplatin AUC, Dan 1

** CAE: ciklofosfamid 1000 mg/m², Dan 1
doksorubicin 40-50 mg/m², Dan 1
etopozid 100-120 mg/m², Dan 1-3

** CAV: ciklofosfamid 1000 mg/m², Dan 1
doksorubicin 40-50 mg/m², Dan 1
vinkristin 2 mg, Dan 1

Lečenje proširene bolesti

- Hemioterapija primenjena na isti način kao kod ograničene bolesti, tokom 4-6 ciklusa, produžava preživljavanje pacijenata sa proširenom bolešću i predstavlja najefikasniji način ublažavanja simptoma bolesti (II, A).
- U selektovanoj grupi pacijenata preporučuje se primena palijativne radioterapije
- (Kategorija 2a).

Sekundarna hemioterapija

- Kod pacijenata sa relapsom bolesti, posle ostvarenog terapijskog odgovora na primarnu hemioterapiju, može da se razmotri sekundarna hemioterapija (preporuka - kroz kontrolisane kliničke studije) (III, B). Lekovi koji se primenjuju u sekundarnoj hemioterapiji su: ifosfamid, irinotekan, taksani, gemcitabin (Kategorija 2a).

Evaluacija odgovora na lečenje

- Preporučuje se evaluacija terapijskog odgovora na završetku lečenja, ponavljanjem inicijalnih dijagnostičkih testova (V, D).

Praćenje

- Nema dokaza da je potrebno praćenje asimptomatskih bolesnika. Specifična ispitivanja treba da se sprovode samo ako je klinički indikovano.

Literatura

1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
2. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 892-898.
3. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.
4. Soubami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 577-588.
5. Grant SC, Gralla RJ, Kris MG, Orazem J, Kitsis EA. Single-agent chemotherapy trials in small-cell lung cancer, 1970 to 1990: the case for studies in previously treated patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 484-498.

MINIMALNE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, ADJUVANTNO LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA KARCINOMOM KOLONA

Incidenca

- Gruba incidenca kolorektalnog kancera u Srbiji iznosi 34/100.000/godišnje, a standardizovana stopa incidence (ASR) 20.4, dok u Evropskoj uniji incidenca iznosi 53 slučaja/100.000/godišnje.

Dijagnoza

- Za dijagnozu karcinoma kolona neophodna je histopatološka potvrda. Patološki nalaz mora da sadrži: ivice preparata, postojanje vaskularne invazije, infiltracije masnog tkiva i obavezno, broj pregledanih limfnih nodusa. Minimalno treba da bude pregledano 12 limfnih nodusa (Kategorija 1).
- Faktori rizika za kolorektalni kancer treba da budu dokumentovani u istoriji bolesti. To su: porodična anamneza, familijarna adenomatozna polipoza (FAP), hereditarni ne-polipozni kolorektalni kancer (HNPCC), kolorektalni kancer ili adenom u ličnoj anamnezi, hronični ulcerozni kolitis, Kronova bolest, hamartom, Gardner-ov sindrom, Turko-ov sindrom, juvenilna i atenuirana polipoza.

Utvrđivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Utvrđivanjem stadijuma bolesti dobijaju se neophodne prognostičke informacije, relevantne za izbor adekvatne terapije, kao i selekciju pacijenata sa operabilnim solitarnim ili ograničenim metastazama u jetri ili plućima.
- Preoperativno utvrđivanje stadijuma obuhvata: fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku, biohemijske testove funkcije jetre i bubrega, RTG pluća, CT pregled i/ili ultrazvuk abdomena, tumorski marker CEA (Kategorija 2a), kolonoskopiju (kompletnog debelog creva), irigografiju sa dvojnim kontrastom, kao i ponavljane postoperativne kolonoskopije ukoliko proksimalne partije kolona nisu bile dostupne preoperativno (D).
- Utvrđivanje patološkog stadijuma sprovodi se prema TNM sistemu, uz modifikovanu klasifikaciju prema Dukes-u (Tabela 1).

Tabela 1. TNM klasifikacija; modifikovana Dukes klasifikacija

TNM	Stadijum	Širenje tumora	Dukes klasifikacija	Petogodišnje preživljavanje
Tis N0 M0	0	Carcinoma <i>in situ</i>	-	Normalno
T1 N0 M0	I	Mucosa ili submucosa	A	> 90 %
T2 N0 M0	I	Muscularis propria	B1	85 %
T3 N0 M0	II	Subserosa / perikolično tkivo	B2	70 – 80 %
T4 N0 M0	II	Perforacija u visceralni peritoneum ili invazija drugih organa	B3	70 – 80 %
T2 N1 M0 T2 N2 M0	III	T2, N1: 1-3 lgl T2, N2: ≥ 4 lgl	C1	25 – 60 %
T3 N1 M0 T3 N2 M0	III	T3, N1: 1-3 lgl T3, N2: ≥ 4 lgl	C2	25 – 60 %
T4 N1 M0 T4 N2 M0	III	T4, N1: 1-3 lgl T4, N2: ≥ 4 lgl	C3	5 – 30 %
Tn Mn M1	IV	Udaljene metastaze	D	5 – 30 %

Terapijski plan

- Hirurška intervencija: odgovarajuća kolektomija sa pripadajućom limfadenektomijom (perikolični, intermedijarni i centralni) (Kategorija 2a).
- Adjuvantna hemioterapija preporučuje se za stadijume T2-4, N1-2, M0 (st. III, modifikovani Dukes C1-3) (I, A).
- Standardna hemioterapija: 6 ciklusa 5-fluorouracila (425 mg/m^2) + leukovorin (20 mg/m^2), dan 1-5, u 4-nedeljnim intervalima ili ekvivalentni režim (I, A).

Praćenje

Osnovni ciljevi:

- identifikacija pacijenata kojima je neophodna hirurška intervencija spašavanja
 - identifikacija pacijenata kojima je potrebno palijativno lečenje
 - prevencija sekundarnog kolorektalnog kancera
-
- Rektosigmoidoskopija (ukoliko je moguća), svaka 3 meseca tokom prve godine, sa obaveznom biopsijom sluzokože mesta anastomoze, zatim svakih 6 meseci tokom druge godine /za pacijente sa karcinomom distalnog sigmoidnog kolona/.
 - Ultrazvuk jetre i RTG pluća, jednom u 6 meseci, tokom 3 godine, radi rane detekcije resektabilnih meta promena i eventualnog hirurškog lečenja metastatske bolesti (Kategorija 2a).
 - Kolonoskopija sa resekcijom polipa kolona svakih 3-5 godina (I, B).
 - Povišene postoperativne vrednosti CEA ukazuju na inkompletnu resekciju tumora, postojanje okultnih metastaza ili relaps bolesti, a porast CEA može za 4-8 meseci da predhodi pojavi metastaza (Kategorija 2a).
 - Korist kliničkih radiografskih i laboratorijskih ispitivanja nije dokazana i treba ih ograničiti kod pacijenata sa sumnjivim simptomima (A).

Literatura

1. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2077-2079.
2. Mayer RJ. Third international conference on biology, prevention and treatment of gastrointestinal malignancies. *Ann Oncol* 1999; 10: 281-287.
3. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neuman NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987; 102: 79-87.
4. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
5. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-326.
6. Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312.
7. Mitchel PE. Role of carcino-embryonic-antigen in the management of advanced colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1998; 23(5): 12-20.

MINIMALNE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, ADJUVANTNO LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA KARCINOMOM REKTUMA

Incidenca

- Gruba incidenca kolorektalnog kancera u Srbiji iznosi 34/100.000/godišnje, a standardizovana stopa incidence (ASR) 20.4, dok u Evropskoj uniji incidenca iznosi 53 slučaja/100.000/godišnje.

Dijagnoza

- Dijagnoza se postavlja kliničkim rektalnim pregledom uključujući rektoskopiju sa biopsijom i patohistološkom analizom. Tumori sa distalnim širenjem do 15 cm ili manje (mereno rigidnom proktoskopijom) od analne margine, klasifikuju se kao rektalni, a proksimalno od te granice kao tumori kolona.

Utvrđivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Kompletna istorija bolesti, fizikalni pregled, kompletna krvna slika, funkcionalni testovi jetre i bubrega, CEA, RTG pluća, ultrazvuk ili CT ili MR pregled jetre. Kod fiksiranih tumora potrebno je da se uradi i CT ili MR karlice.
- Kompletna kolonoskopija, ukoliko je moguća.
- Ginekološki pregled za žene.
- Patohistološki pregled treba da obuhvati uzorak dobijen hirurškom resekcijom sa opisom proksimalnih, distalnih i margina cirkumferencije, kao i regionalne limfne noduse (potrebno je da se analizira najmanje 12 nodusa).
- Utvrđivanje stadijuma sprovodi se prema TNM sistemu uz eventualni dodatak prema Dukes (A, B, C) sistemu klasifikacije.

Terapijski plan

Resektabilni karcinomi:

- **Preoperativna radioterapija:**
25 Gy (5Gy/frakciji) smanjuje učestalost recidiva posle totalne mezorektalne ekscizije (TME) (II, B). Nije utvrđeno kod kojih pacijenata treba da se sprovede preoperativna radioterapija, ali se preporučuje za T3 i T4 tumore.
- **Hirurška procedura:**
Totalna mezorektalna ekscizija (TME) se apsolutno preporučuje kao metod, kojim se ostvaruje nizak stepen recidiva (< 10%) (II, A). Kad god je moguće treba da se primeni prednja niska resekcija.
- **Postoperativna radio / hemioterapija:**
50 Gy (1.8-2.0 Gy / frakciji) + 5 Gy na ležište tumora, sa konkomitantnom hemioterapijom zasnovanoj na režimima sa 5-fluorouracilom, preporučuje se za pacijente sa T3, T4 tumorima, kod kojih nije sprovedena preoperativna radioterapija.

- **Adjuvantna hemioterapija**

Adjuvantna hemioterapija kod pacijenata Dukes C stadijuma bolesti, produžava preživljavanje (Kategorija 1).

(5-fluorouracil 425 mg/m² + leukovorin 20 mg/m², dan 1-5, na 28 dana, 6 ciklusa).

Primarno neresektabilni karcinomi i recidivi:

- Kod pacijenata sa fiksiranim tumorom ili recidivom (ukoliko nije sprovedena primarna radioterapija), potrebno je da se sprovede preoperativna radioterapija sa ili bez konkomitantne hemioterapije (II, A).
- Radikalni hirurški zahvat, ukoliko je moguć, sprovodi se posle 4-8 nedelja od radioterapije (II, A).

Lokalno uznapredovala i diseminovana bolest

- U izabranoj grupi pacijenata može da se načini hirurška resekcija izolovanih metastaza jetre ili pluća (II, A), a kao palijativne mere, potrebno je razmotriti radioterapiju (II, A) i hirurški “stenting” (III, A).
- Sa prvom linijom palijativne hemioterapije potrebno je da se rano započne. Hemioterapija treba da bude zasnovana na 5-fluorouracilu u različitim kombinacijama i trajanju, kao što su infuzioni režimi.
Često korišćeni režim: 5-fluorouracil 425 mg/m² + leukovorin 20 mg/m², dan 1-5, na 28 dana, 6 ciklusa.
Kroz kontrolisane kliničke studije u prvoj liniji hemioterapije mogu da se razmotre i kombinacije 5-FU sa irinotekanom* i oksaliplatinom** (u većim onkološkim centrima).
- Sekundarnu hemioterapiju (irinotekan* ili oksaliplatin**) potrebno je razmotriti kod odabrane grupe pacijenata sa održavanjem dobrog performans statusa (I, A).
U sekundarnoj hemioterapiji može da se primeni i kapecitabin (Kategorija 2a).

Praćenje

Osnovni ciljevi:

- identifikacija pacijenata kojima je neophodna hirurška intervencija spašavanja
 - identifikacija pacijenata kojima je potrebno palijativno lečenje
 - prevencija sekundarnog kolorektalnog kancera.
- Rektosigmoidoskopija (ukoliko je moguća), svaka 3 meseca tokom prve godine, sa obaveznom biopsijom sluzokože na mestu anastomoze, zatim svakih 6 meseci tokom druge godine /za pacijente sa karcinomom distalnog sigmoidnog kolona/.
 - Ultrazvuk jetre i RTG pluća, jednom u 6 meseci, tokom 3 godine, radi rane detekcije resektabilnih meta promena i eventualnog hirurškog lečenja metastatske bolesti (Kategorija 2a).
 - Kolonoskopija sa resekcijom polipa kolona svakih 3-5 godina (I, B).
 - Povišene postoperativne vrednosti CEA ukazuju na inkompletnu resekciju tumora, postojanje okultnih metastaza ili relaps bolesti, a porast CEA može za 4-8 meseci da predhodi pojavi metastaza (Kategorija 2a).

Korist kliničkih, radiografskih i laboratorijskih ispitivanja nije dokazana i treba ih ograničiti od pacijenata sa sumnjivim simptomima (A).

*** Terapijske šeme za irinotekan:****Monoterapija**

- 125 mg/m² nedeljno x 4 nedelje, pauza 2 nedelje (USA režim)
- 350 mg/ m² na 3 nedelje (Evropski režim)

Kombinovani režimi

- Irinotekan 80 mg/m² + leukovorin 500 mg/m² + 5-fluorouracil 2600 mg C.I. 24 h / nedeljno, tokom 6 nedelja, pauza 1-2 nedelje
- Irinotekan 125 mg/m² + leukovorin 20 mg/m² + 5-fluorouracil 500 mg/m² iv. bolus, tokom 4 nedelje, pauza 2 nedelje

**** Terapijske šeme za oksaliplatin:**

Šema	Oksaliplatin (mg/m ² /h/d)	Leukovorin (mg/m ² /h/d)	5-fluorouracil (mg/m ² -bolus)	5-fluorouracil (mg/m ² -inf.)	Trajanje ciklusa (d)
Folfox 4	85 / 2 / 1	200 / 2 / 1,2	400, d1,2	600 /22h/ d1,2	14
Jednostavni	85 / 2 / 1	400 / 2 / 1	-	2400 /46h / d1	14
Kratki infuzioni	85 / 2 / 1	20 bolus, d1	-	1250 /4h / d1	14
Modifikovani Mayo	130 / 2 / 1	20 bolus, d1-5	280 bolus, d1-5	-	21
Modifikovani Roswell Park	85 / 2 / 1,15	20 bolus, d 1, 8, 15	500 bolus, d 1, 8, 15	-	28

Literatura

1. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993; 34: 457-460.
2. O'Connell MJ, Gunderson LL. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum. World J Surg 1992; 16: 510-515.
3. Mohiuddin M, Marks G. High dose pre-operative irradiation for cancer of the rectum. Int J Radial Oncol Biol Phys 1991; 20: 37-43.
4. de Gramon A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18:2938-2947.
5. Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. EJC 2001; 37: 189-202.
6. Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999; 17: 1312.
7. Mitchel PE. Role of carcino-embryonic-antigen in the management of advanced colorectal carcinoma. Semm Oncol 1998; 23(5): 12-20.

MINIMALNE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA UZNAPREDOVALIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Incidenca

- Gruba incidenca kolorektalnog karcinoma u Srbiji iznosi 34/100.000/godišnje, a standardizovana stopa incidence (ASR) 20.4, dok u Evropskoj uniji incidenca iznosi 53 slučaja/100.000/godišnje.

Dijagnoza

- Dijagnozu uznapređovalog kolorektalnog karcinoma, primarno ili u kasnom relapsu, potrebno je potvrditi biopsijom. U ranom relapsu bolesti dijagnoza može da se potvrdi klinički ili biopsijom tankom iglom (FNA).

Utvrđivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Sa ciljem da se izdvoje pacijenti kod kojih potencijalno može da se sprovede kurativna hirurška intervencija, potrebno je da se načini: kompletna krvna slika, testovi funkcije jetre i bubrega, RTG pluća, ultrazvuk jetre i/ili CT abdomena (D).
- CT toraksa i dodatna ispitivanja ukoliko su klinički indikovana, treba da se urade pre planirane abdominalne ili torakalne hirurške intervencije, sa potencijalno kurativnim ciljem (D).

Terapijski plan

- Hirurška intervencija treba da se razmotri za solitarne ili ograničene metastaze u jetri ili plućima.
- Sa prvom linijom palijativne hemioterapije započinje se rano i to sa 5-fluorouracilskim režimima (pr. infuzioni režim).
Često korišćena terapijska šema sa 5-FU: 5-fluorouracil 425 mg/m^2 + male doze leukovorina 20 mg/m^2 , dan 1-5, na 4 nedelje.
U prvoj liniji hemioterapije, kroz kontrolisane kliničke studije, može da se razmotri kombinacija 5-fluorouracila sa irinotekanom* ili oksaliplatinom** (u većim onkološkim centrima).
- U primarnom pristupu, kroz kontrolisane kliničke studije može da se razmotri lokoregionalna hemioterapija metastaza u jetri (III, C).
- Mogućnost primene sekundarne hemioterapije (oksalipatin** ili irinotekan*) treba da se sagleda za odabranu kategoriju pacijenata, kod kojih se održava dobar performans status (I, A).
- U sekundarnom pristupu može da se razmotri primena kapecitabina, kao i retreatman sa 5-fluorouracilom (relaps posle 6-12 meseci) (Kategorija 2a).

Procena terapijskog odgovora

- Istorija bolesti, fizikalni pregled, CEA, ultrazvuk jetre i/ili CT zahvaćenih regija savetuju se posle 2-3 meseca od palijativne hemioterapije (V, D).

Praćenje

- Nema dokaza da redovno praćenje pacijenata posle uspešno sprovedenog palijativnog lečenja, poboljšava ishod bolesti kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (V, D). Savetuju se kontrole u slučaju pojave simptoma relapsa bolesti.
- Laboratorijski testovi i radiografski pregledi treba da se ograniče za pacijente sa sumnjivim simptomima relapsa bolesti, a radi planiranja dalje palijativne terapije (V, D).

* Terapijske šeme za irinotekan:

Monoterapija

- 125 mg/m² nedeljno x 4 nedelje, pauza 2 nedelje (USA režim)
- 350 mg/m² na 3 nedelje (Evropski režim)

Kombinovani režimi

- Irinotekan 80 mg/m² + leukovorin 500 mg/m² + 5-fluorouracil 2600 mg C.I. 24 h / nedeljno, tokom 6 nedelja, pauza 1-2 nedelje
- Irinotekan 125 mg/m² + leukovorin 20 mg/m² + 5-fluorouracil 500 mg/m² bolus, tokom 4 nedelje, pauza 2 nedelje

** Terapijske šeme za oksaliplatin:

Šema	Oksaliplatin (mg/m ² /h/d)	Leukovorin (mg/m ² /h/d)	5-fluorouracil (mg/m ² -bolus)	5-fluorouracil (mg/m ² -inf.)	Trajanje ciklusa (d)
Folfox 4	85 / 2 / 1	200 / 2 / 1,2	400, d1,2	600 /22h/ d1,2	14
Jednostavni	85 / 2 / 1	400 / 2 / 1	-	2400 /46h / d1	14
Kratki infuzioni	85 / 2 / 1	20 bolus, d1	-	1250 /4h / d1	14
Modifikovani Mayo	130 / 2 / 1	20 bolus, d1-5	280 bolus, d1-5	-	21
Modifikovani Roswell Park	85 / 2 / 1,15	20 bolus, d 1, 8, 15	500 bolus, d 1, 8, 15	-	28

Literatura

1. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. Eur J Cancer 1993; 29A: 2077-2079.
2. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1413-1418.
3. Mayer RJ. Third international conference on biology, prevention and treatment of gastrointestinal malignancies. Ann Oncol 1999; 10: 281-287.
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000; 355: 1041-1047.
5. de Gramon A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18:2938-2947.
6. Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. EJC 2001; 37: 189-202.

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA MEŠOVITIM ILI NESEMINOMSKIM TUMORIMA GERMINATIVNOG EPITELA (NSGTE)

Incidenca

- Incidenca karcinoma testisa u Evropi iznosi 6,3 dok je stopa smrtnosti 0,38 na 100.000 muškaraca godišnje. Standardizovana stopa incidence u Srbiji iznosi 3/100.000. Oko 60% ovih karcinoma čine mešoviti ili ne seminomski tumori, a 2-3% pacijenata ima obostrane tumore testisa.

Dijagnoza

- Dijagnoza se zasniva na patohistološkom pregledu tumorski izmenjenog testisa odstranjenog ingvinalnom orhiektomijom (IV, B).
- Kod pacijenata sa primarnom retroperitonealnom ili medijastinalnom lokalizacijom bolesti neophodna je biopsija retroperitonealne ili medijastinalne tumorske mase (IV, B). Karcinomi nepoznatog primarnog porekla treba da se isključe na osnovu pozitivnih rezultata tumorskih markera.

Utvrđivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Svim pacijentima treba da se uradi kompletna krvna slika, testovi funkcije jetre i bubrega.
- Svim pacijentima određuju se vrednosti tumorskih markera (α -FP, β -hCG, LDH) pre orhiektomije, radi utvrđivanja kategorije rizika, prema IGCC (International Germ Cell Consensus Classification) prognostičkom indeksu (Tabela 1).
- RTG pluća, CT abdomena i male karlice, CT toraksa (ukoliko je pozitivan nalaz na CT abdomena ili RTG pluća) (Kategorija 2a).
- CT (ili MR) mozga potrebno je da se načini kod pacijenata sa vrednostima hCG >10000 IU/L ili sa >10 plućnih metastaza i ukoliko je klinički indikovano, kod pacijenata sa lošom prognozom (IV, B).
- Scintigrafiju skeleta trebalo bi uraditi kod bolesnika sa kliničkim znacima koji ukazuju na zahvatanje kostiju (IV, B).
- Potrebno je da se razmotri biopsija kontralateralnog testisa, posebno kod pacijenata sa testikularnom atrofijom (<16 mm) (III, A).
- Stažiranje bolesti sprovodi se prema TNM klasifikaciji, uz opcionu primenu klasifikacije bolnice Royal Marsden (Tabela 2) i obavezno utvrđivanje prognostičke kategorije prema IGCC klasifikaciji (Tabela 1).

Tabela 1. "International Germ Cell Consensus Classification"

Dobra prognoza: sve navedeno
- α FP <1000 ng/ml i β hCG <5000 IU/l (<1000 ng/l) i LDH <1,5 x od gornje granice normalnih vrednosti (ULN) i
- odsustvo primarne medijastinalne lokalizacije i
- odsustvo visceralnih metastaza, isključujući pluća
Intermedijarna prognoza: sve navedeno
- α FP 1000 – 10000 ng/ml ili β hCG 5000 – 50000 IU/l ili LDH 1,5 – 10 x ULN i
- odsustvo primarne medijastinalne lokalizacije i
- odsustvo visceralnih metastaza, isključujući pluća
Loša prognoza: jedno od navedenih
- α FP >10000 ng/ml ili β hCG >50000 IU/l ili LDH > 10 x ULN ili
- primarna medijastinalna lokalizacija
- visceralne metastaze, isključujući pluća

Tabela 2. "Royal Marsden Hospital Staging"

I	Izolovana zahvaćenost testisa, bez dokaza za metastatsku bolest
Is	Stadijum I – za praćenje
Im	Stadijum I na CT pregledu, ali marker pozitivan
II	Infradijafragmalni limfni nodusi Stadijum II A / B / C: Maksimalni dijametar <2 / 2-5 / >5 cm
III	Supradijafragmalni limfni nodusi Stadijumi A / B / C kao za stadijum II
IV	Ekstranodalne metastaze; Stadijumi A / B / C kao za stadijum II
Plućne metastaze podstadijumi: L1: \leq 3 metastaze, L2: >3 metastaze, L3: >3 metastaze + jedna ili više metastaza >2 cm	
Zahvatanje organa: H+: metastaze u jetri, Br+: metastaze u mozgu, M+: medijastinum, N+: limfni nodusi na vratu	

- Prvi stadijum bolesti deli se u IA (sa malim rizikom za relaps, oko 20%) i IB (sa većim rizikom za relaps, 40-50%) u zavisnosti od postojanja ili odsustva vaskularne invazije i/ili u više od 80% histološke potvrde za embrionalni karcinom u primarnom tumoru testisa (Kategorija 2a).
- Pacijentima, kod kojih se predviđa hemioterapija ili radioterapija, trebalo bi da se omogući krioprezervacija sperme

Lečenje

- Pacijente bi trebalo da leči onkolog sa iskustvom u terapiji testikularnog karcinoma (II, B).
- Terapijske opcije (Tabela 3):

Tabela 3. Terapijske opcije

Kategorija	Preporuka	Alternativa	Nivo dokaza
Lokalizovana bolest (Stadijum I)			
mali rizik	Praćenje pacijenata	Unilateralna retroperitonealna limfadenektomija sa očuvanjem nerva	III, A
visoki rizik	Adjuvantna HT (BEP* x 2 ciklusa)		III, B
Metastatska bolest (Stadijum II-IV)			
Dobra prognoza	BEP* x 3 ciklusa	/	II, A
Intermedijarna ili loša prognoza	BEP* x 4 ciklusa	Klinički trajali	II, A

* BEP = Bleomicin 30000 IU, Dan 1, 8, 15
 Etopozid 100 mg/m², Dan 1-5 (ili 165 mg/m², Dan 1-3)
 Cisplatin 20 mg/m², Dan 1-5 (ili 50 mg/m², Dan 1-2)

- Za pacijente koji se leče adjuvantnom hemioterapijom po BEP šemi, etopozid može da se redukuje na 360 mg²/ciklusu (III, B).
- Sekundarna hemioterapija sprovodi se po VeIP šemi** ili PEI šemi***, u IV ciklusa (Kategorija 2a).

** VeIP = Ifosfamid 1,2 g/m², Dan 1-5
 Cisplatin 20 mg/m², Dan 1-5
 Vinblastin 6 mg/m², Dan 1

- Kod pacijenata sa višestrukim plućnim ili drugim ekstenzivnim metastazama urgentno se primenjuje hemioterapija, koja može da se započne i na osnovu tipične kliničke slike sa povišenim vrednostima tumorskih markera (α -FP i β -hCG) (IV, B).

Evaluacija terapijskog odgovora

- Terapijski odgovor utvrđuje se merenjem vrednosti tumorskih markera najmanje posle svaka dva ciklusa terapije, kao i ponavljanjem CT pregleda posle lečenja (III, A).
- Za pacijente sa rezidualnom tumorskom masom posle sprovedene hemioterapije i normalnim tumorskim markerima preporučuje se hirurška resekcija i to od strane iskusnog hirurga; i u slučaju potvrde vitalnog karcinoma primena još dva postoperativna ciklusa hemioterapije (Kategorija 2a).

Praćenje

- Pacijenti koji se samo prate nakon orhiektomije trebalo bi da imaju klinički pregled, RTG pluća i tumorske markere: jednom mesečno u toku prve godine, jednom u dva meseca tokom druge godine, jednom u četiri meseca tokom treće godine i jednom u šest meseci do pete godine. CT pregledi preporučuju se posle 3, 6, 9, 12 i 24 meseca (III, B).
- Pacijenti koji su primali hemioterapiju, trebalo bi da imaju klinički pregled, RTG pluća i tumorske markere jednom u dva meseca tokom prve godine, jednom u tri meseca tokom druge godine i jednom u šest meseci do pet godina, a zatim jednom godišnje. CT pregledi preporučuju se samo kada je klinički indikovano (V, D).

Literatura

1. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis: defining a high risk group. *J Urol* 1998; 160: 1353-1357.
2. Group IGCC. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
3. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762-1768.
4. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council Report. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1106-1113.
5. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 702-706.
6. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP-WIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 692-701.
7. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287-1293.
8. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I nonseminomatous testis cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1038-1044.
9. Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: Rationale for different risk adapted treatment. *Eur Urol* 1998; 33: 562-566.
10. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500-2504.
11. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, et al. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1994; 74: 1329-1334.
12. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Postchemotherapy resection of residual masses from metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1999; 10: 531-538.

MINIMALNE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA SEMINOMSKIM TUMORIMA GERMINATIVNOG EPITELA (SGTE)

Incidenca

- Incidenca karcinoma testisa u Evropi iznosi 6,3 dok je stopa smrtnosti 0,38 na 100.000 muškaraca godišnje. Standardizovana stopa incidence u Srbiji iznosi 3/100.000. Oko 60% ovih karcinoma čine mešoviti ili neseminomski tumori, a 2-3% pacijenata ima obostrane tumore testisa.

Dijagnoza

- Dijagnoza se zasniva na patohistološkom pregledu tumorski izmenjenog testisa odstranjenog ingvinalnom orhiektomijom (IV, B).
- Kod pacijenata sa primarnom retroperitonealnom ili medijastinalnom lokalizacijom bolesti neophodna je biopsija retroperitonealne ili medijastinalne tumorske mase (IV, B). Karcinomi nepoznatog primarnog porekla treba da se isključe na osnovu pozitivnih rezultata tumorskih markera.

Utvrđivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Svim pacijentima potrebno je da se uradi: kompletna krvna slika, ureja, elektroliti i testove funkcije jetre.
- Svim pacijentima određuju se tumorski markeri (α -FP, β -hCG, LDH) pre orhiektomije, radi utvrđivanja kategorije rizika, prema IGCC (International Germ Cell Consensus Classification) prognostičkom indeksu (Tabela 1).
- RTG pluća, CT toraksa (ukoliko je pozitivan nalaz na CT abdomena ili RTG pluća), CT abdomena i male karlice (III, B).
- CT (ili MR) mozga potrebno je da se načini kod pacijenata sa vrednostima hCG >10000 IU/L ili sa >10 plućnih metastaza i ukoliko je klinički indikovano, kod pacijenata sa lošom prognozom (IV, B).
- Scintigrafiju skeleta trebalo bi uraditi kod pacijenata sa kliničkim znacima koji ukazuju na zahvatanje kostiju (IV, B).
- Potrebno je da se razmotri biopsija kontralateralnog testisa, posebno kod pacijenata sa testikularnom atrofijom (<16 mm) (III, A).
- Utvrđivanje stadijuma bolesti sprovodi se prema TNM klasifikaciji, uz opcionu primenu klasifikacije bolnice Royal Marsden (Tabela 2) i obavezno utvrđivanje prognostičke kategorije prema IGCC klasifikaciji (Tabela 1).

Tabela 1. "International Germ Cell Consensus Classification"

Dobra prognoza: sve navedeno
- Normalni α FP bilo koje vrednosti hCG i LDH
- Bilo koja primarna lokalizacija
- Odsustvo visceralnih metastaza, isključujući pluća
Intermedijarna prognoza: sve navedeno
- visceralne metastaze, isključujući pluća

Tabela 2. "Royal Marsden Hospital Staging"

I	Izolovana zahvaćenost testisa, bez dokaza za metastatsku bolest
Is	Stadijum I – za praćenje
Im	Stadijum I na CT pregledu, ali marker pozitivan
II	Infradijafragmalni limfni nodusi Stadijum II A / B / C: Maksimalni dijametar <2 / 2-5 / >5 cm
III	Supradijafragmalni limfni nodusi Stadijumi A / B / C kao za stadijum II
IV	Ekstranodalne metastaze; Stadijumi A / B / C kao za stadijum II
Plućne metastaze - podstadijumi: L1: ≤ 3 metastaze, L2: > 3 metastaze, L3: > 3 metastaze + jedna ili više metastaza > 2 cm	
Zahvatanje organa: H+: metastaze u jetri, Br+: metastaze u mozgu, M+: medijastinum, N+: limfni nodusi na vratu	

Terapijski plan za lokalizovanu bolest (Stadijum I)

- Adjuvantna radioterapija na paraaortna polja (T10-L5) i ipsilateralna pelvična polja, u dozi od 30 Gy/15 frakcija u tri nedelje (I, A). Kao efikasna alternativa preporučuje se dva ciklusa monohemioterapije karboplatinom (Kategorija 2a).
- Inicijalno praćenje bolesnika stadijuma I seminoma prihvatljiva je alternativa radioterapiji, posebno kod pacijenata kod kojih je radioterapija kontraindikovana, ali zahteva produženu observaciju, najmanje 5 godina (III, B).

Evaluacija odgovora kod lokalizovane bolesti (Stadijum I)

- Tumorski markeri određuju se postoperativno radi otkrivanja rezidualnog aktivnog tumora.

Praćenje posle lečenja lokalizovane bolesti (Stadijum I)

- Klinički pregled, RTG pluća, UZ abdomena, male karlice i skrotuma, radi se nakon mesec dana od završetka terapije, a zatim tromesečno tokom dve godine i na šest meseci do pet godina (Kategorija 2a).
- CT karlice, u pacijenata lečenih radioterapijom, indikovano je u prvoj, drugoj i petoj godini (V, D).
- Tumorski markeri određuju se pri svakom kliničkom pregledu.

Terapijski plan za metastatsku bolest

- Za stadijum IIA-B: hemioterapija sa tri ciklusa standardnog BEP režima (Etopozid 100 mg/m² Dan 1-5, Cisplatin 50 mg/m² Dan 1,2 ili 20 mg/m² Dan 1-5 ± Bleomicin 30.000 IU, Dan 1, 8, 15) . Potreba za primenom Bleomicina nije još jasno dokazana, posebno u rizičnim kategorijama, kao što su stariji pacijenti (> 40 godina), pacijenti sa plućnom insuficijencijom zbog visokog rizika za razvoj pneumonitisa (Kategorija 2a).
- Kao aktivna alternativa preporučuje se radioterapija od 30 Gy/15 frakcija sa 5 GY “boost” na ležište tumora (Kategorija 2a).
- Za stadijum IIC-IV: hemioterapija sa tri ciklusa standardnog BEP režima, kao za stadijum IIA-B (I, A).
- Za pacijente koji imaju recidiv nakon radioterapije, preporučuje se četiri ciklusa BEP hemioterapije, sa manjim dozama etopozida 360 mg/m²/ciklus (Kategorija 2a).

Evaluacija terapijskog odgovora za metastatsku bolest

- ***RTG pluća, CT pregled i tumorski markeri, jedan mesec posle lečenja (IV, B).***

Praćenje posle lečenja metastatske bolesti

- Ukoliko je CT pregled posle terapije uredan: praćenje kao za stadijum I bolesti (IV, D).
- Ukoliko je CT pregled posle terapije patološki izmenjen: striktno pratiti bolesnike UZ ili CT pregledom do šest meseci i ukoliko postoji rezidualna masa >3 cm, predlaže se citoreduktivna hirurgija. U slučaju potvrde vitalnog karcinoma primena još dva ciklusa hemioterapije (Kategorija 2a).
- Tumorski markeri određuju se pri svakom kliničkom pregledu.

Literatura

1. Group IGCC. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997; 15: 594-603.
2. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al: Optimal planing target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol 1999; 17: 1146.
3. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T. Management of stage II seminoma. J Clin Oncol 1998; 16: 716-724.
4. Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. Br J Cancer 1998; 78: 1061-1066.
5. Krege S, Kalund G, Otto T, et al: Phase II study: Adjuvant single-agent carbopaltin therapy for clinical stage I seminoma. Eur Urol 1997; 31: 405-407.
6. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al: Surgery for a postchemotherapy residual mass in seminoma. J Urol 1997; 157: 880-892.
7. Hofmoeckel G, Gruss A, Theiss M: Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. Urol Int 1996; 57: 38-42.

MINIMALE KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU, LEČENJE I PRAĆENJE PACIJENATA SA KARCINOMOM OVARIJUMA

Incidenca

- Standardizovana stopa incidence karcinoma ovarijuma za Jugoslaviju iznosi 10, a mortaliteta 14/100.000. Srednje životno doba u vreme postavljanja dijagnoze je 63 godine.
- Incidenca se povećava sa godinama i dostiže pik u osmoj dekadi, tako da je gruba incidenca, u životnom dobu između 70-74 godine, 57 slučajeva na 100.000 žena godišnje.

Diagnoza

- Za definitivnu dijagnozu epitelijalnog karcinoma ovarijuma neophodna je biopsija tumora. Patološka dijagnoza postavlja se prema klasifikaciji Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO).
- Ustanovljeni podtipovi su: serozni, mucinozni, endometrioidni, karcinomi svetlih ćelija, Brenner tumor, mešoviti i nediferentovani karcinomi.

Određivanje stadijuma bolesti i procena rizika

- Za hirurško utvrđivanje stadijuma neophodna je laparotomija sa detaljnim pregledom abdominalne šupljine. Ukoliko se proceni da je bolest ograničena na ovarijum, neophodno je, pored peritonealne lavaže, načiniti i: biopsiju dijafragmalnog peritoneuma, parakoličnih prostora, pelvičnog peritoneuma, paraaortalnih i pelvičnih nodusa i infrakoličnog omentuma. Hirurški zahvat bi trebalo da radi iskusan ginekolog-onkolog (IIIB).
- Utvrđivanje stadijuma vrši se prema FIGO klasifikaciji ("Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstretique") /Tabela 1/. U upotrebi je i TNM klasifikacija (Kategorija 2b).

Tabela 1. FIGO klasifikacija

Stadijum I	Ograničen na ovarijume
I a	Jedan ovarijum
I b	Oba ovarijuma
I c	Ruptura kapsule, tumor na površini ili pozitivna lavaža
Stadijum II	Širenje na pelvis
II a	Uterus, tuba(e)
II b	Druga pelvična tkiva
II c	Pozitivna lavaža, ascit
Stadijum III	Abdominalno širenje i/ili regionalni limfni nodusi
III a	Mikroskopske peritonealne metastaze
III b	Makroskopske peritonealne metastaze < 2 cm
III c	Makroskopske peritonealne metastaze > 2 cm i/ili regionalni limfni nodusi
Stadijum IV	Udaljene metastaze van peritonealne šupljine

- Povoljni prognostički faktori: manji volumen tumora (pre i posle hirurške intervencije), mlađa životna dob, dobar performans status, svi histopatološki tipovi sem svetlo-ćelijskog dobro diferentovani tumor, nepostojanje ascitesa.

Za pacijente u prvom stadijumu bolesti, povoljni prognostički faktori su: niski gradus, nepostojanje čvrstih adhezija, minimalni ascites, podgrupe a/b naspram c, svi ćelijski tipovi sem svetlo-ćelijskog

- Pre hirurškog zahvata i/ili hemioterapije potrebno je načiniti: CT abdomena i male karlice, RTG pluća, serumski CA 125 (ELISA metodom), kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom leukocitnom formulom, biohemijske analize bubrežne i jetrine funkcije.

Terapijski plan

- Izbor tipa operacije i postoperativne terapije (hemio i/ili radioterapija) zavisi od stadijuma bolesti i kliničko-patoloških prognostičkih faktora.

Rani stadijumi bolesti (FIGO I i IIa)

- Hirurška intervencija podrazumeva totalnu histerektomiju sa bilateralnom salpingo-oforektomijom i omentektomijom, uključujući prethodno opisane biopsije u cilju određivanja stadijuma bolesti. U mlađih pacijenata, koji žele da sačuvaju reproduktivnu funkciju, sa lokalizovanim unilateralnim tumorima (Stadijum Ia) i povoljnim histološkim tipom, može se uraditi unilateralna salpingo-ooforektomija, uz istovremenu klinastu biopsiju kontralateralnog ovarijuma. U izvesnim situacijama, kao što su tumori I kliničkog stadijuma sa gustim priraslicama za karlične strukture, vrši se ponovna klasifikacija u drugi stadijum bolesti, s obzirom na podjednaku stopu recidiva.
- Adjuvantna hemioterapija započinje se najkasnije 6 nedelja posle operacije. Adjuvantnu hemioterapiju ne primaju samo pacijentkinje stadijuma Ia i Ib, dobro diferentovanih tumora (G1), ukoliko histološki tip nije svetlo-ćelijski (I, A). Adjuvantnu hemioterapiju treba da primaju:
 1. Pacijenti stadijuma Ia/b, srednje (G2) i slabo diferentovanih (G3) tumora
 2. Pacijenti stadijuma I, ukoliko postoje guste priraslice za pelvične strukture
 3. Kod svetlo-ćelijskog histološkog tipa tumora
 4. Pacijenti stadijuma Ic-IIa (IV, B)

Adjuvantna hemioterapija: Carboplatin AUC5 (ili 6), na 21 dan, VI ciklusa (I, A).

Odmakli stadijumi bolesti (FIGO IIb/c, III i IV)

- Hirurški pristup podrazumeva totalnu histerektomiju sa obostranom adneksektomijom i omentektomijom, uz biopsije u cilju određivanja stadijuma bolesti. Ukoliko to nije moguće pristupa se maksimalnoj citoredukciji. Optimalna citoredukcija podrazumeva da rezidualni tumor ne prelazi veličinu od 1 cm (I, B). Posle hirurške intervencije indikovana je hemioterapija.

- Hemioterapijske opcije:

1. Pacijenti mlađi od 65 godine, dobar performans status (PS=0, 1):

Preporuka:

TC	Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin AUC 5, VI ciklusa na 3 nedelje
TP	Paclitaxel 175 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² , VI ciklusa na 3 nedelje

U slučaju postojanja kontraindikacija za primenu paclitaxel-a:

PC	Cisplatin 75 mg/m ² + cyclophosphamide 750 mg/m ² , VI ciklusa na 3 nedelje
CC	Carboplatin AUC 5 + cyclophosphamide 600 mg/m ² , VI ciklusa na 3 nedelje

2. Pacijenti mlađi od 65 godina, loš PS (<1): Carboplatin AUC 5.
 3. Pacijenti stariji od 65 godina, dobar PS (0, 1): Carboplatin AUC 5.
 4. Pacijenti stariji od 65 godina, loš PS (<1): Carboplatin AUC 3 ili hormonoterapija (tamoxifen, progestageni)
- Kod pacijenata gde se nije mogla uraditi inicijalna maksimalna citoredukcija, posle trećeg ciklusa hemioterapije vrši se procena terapijskog odgovora. Ukoliko je postignut odgovor na hemioterapiju ili u slučaju ostvarene stabilizacije bolesti, donosi se odluka o relaparotomiji ("IDS – interval debulking surgery"), a zatim se lečenje nastavlja sa još 3 ciklusa hemioterapije (II, B).
 - FIGO stadijum IV: produženje preživljavanja postiže se maksimalnom citoredukcijom tokom inicijalne laparotomije (III, B), mada u toj sferi nedostaju randomizovane kliničke studije.
 - Kod mladih pacijentkinja, dobrog performans statusa, sa pleuralnom efuzijom kao jedinom van-abdominalnom lokalizacijom bolesti, uz mali volumen meta promena, potrebno je razmotriti hirurški zahvat.
 - Ukoliko hirurški zahvat nije indikovano, dijagnoza se potvrđuje biopsijom i lečenje nastavlja hemioterapijom po navedenim šemama.
 - **"Second-look"** operacija po završetku inicijalne hemioterapije (6 ciklusa) u pacijenata kod kojih je procenjeno da je bolest u kompletnoj remisiji, ne doprinosi dužem preživljavanju. Ovu terapijsku proceduru treba sprovoditi samo u okviru kontrolisanih kliničkih studija.
 - Primena transkutane radioterapije može da se razmotri u odabranoj grupi pacijenata (Kategorija 3).

Evaluacija terapijskog odgovora

- Nivo serumskog markera CA 125 je u dobroj korelaciji sa terapijskim odgovorom i preživljavanjem, te je potrebno da se određuje pre svakog ciklusa hemioterapije (III, A).
- Kod pacijentkinja sa inicijalno patološkim nalazom na CT pregledu, potrebno je da se posle šestog ciklusa ponovi CT pregled, dok to nije potrebno kod pacijentkinja sa normalnim početnim CT nalazom, sem ukoliko postoje kliničke ili biohemijske indicije za progresiju bolesti. CT pregled posle 3 ciklusa hemioterapije treba da se razmotri kod pacijentkinja sa negativnim nalazom serumskog CA 125 ili kod kojih se razmatra IDS ("interval debulking surgery").
- U randomizovanim kliničkim studijama nije dokazana prednost primene više od 6 ciklusa hemioterapije. Za taksanske režime još uvek ne postoje takvi podaci. Kod pacijenata sa parcijalnim terapijskim odgovorom posle 6 ciklusa hemioterapije i kontinuiranim odgovorom serumskog CA 125, potrebno je da se razmotri primena još 3 ciklusa iste hemioterapije (V, B).

Praćenje

- Anamneza, klinički pregled svaka 3 meseca tokom prve dve godine, svaka 4 meseca tokom treće godine, svakih 6 meseci tokom četvrte i pete godine ili do momenta progresije bolesti.
- Nivo serumskog CA 125 potrebno je da se određuje prilikom svake kontrole, jer predstavlja odličan prediktor relapsa bolesti (I, A). Ukoliko postoje klinički znaci relapsa ili porast vrednosti CA 125, potrebno je da se načini CT pregled.

Sekundarna hemioterapija

- Kod relapsa bolesti, nastalog posle više od 6 meseci po završetku primarne hemioterapije, potrebno je da se razmotri primena istog hemioterapijskog režima (Kategorija 2a).
- U sekundarnom pristupu, sem navedenih lekova za primarno lečenje, aktivni su sledeći agensi: doksorubicin, docetaksel, etopozid, topotekan, gemcitabin, ifosfamid, vinorelbin, tamoksifen. Sekundarnu hemioterapiju treba sprovoditi kroz kontrolisane kliničke studije u velikim onkološkim centrima (Kategorija 2a).

Literatura

1. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer 1998; 78: 1479-1487.
2. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer 1993; 71: 1534-1540.
3. Neijt JP, du Bois A, Williams C (eds). Advanced Ovarian Cancer – What Do We Know and What Do We Need? Ann Oncol 1999; 10 Suppl 1: 1-92.
4. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 1: 87-92.
5. Rustin GJ, Nelstrop AE, McClean P, et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. J Clin Oncol 1996; 14: 1545-1551.