

KLINI^KE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJE^ENJE I PRA] ENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD INVAZIVNOG RAKA DOJKE

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH INVASIVE BREAST CANCER

RUDOLF TOMEK, LIDIJA BEKETI] ORE[KOVI], EDUARD VRDOLJAK, @ELJKO SOLDI],
PAULA PODOLSKI, STJEPKO PLE[TINA, DAMIR GUGI], @ELJKO VOJNOVI],
BRANKA PETRI] MI[E, SNJE@ANA TOMI], JOSIP FAJDI], DANKO VELIMIR VRDOLJAK,
IVAN DRINKOVI], BORIS BRKLJA^I], ELVIRA MUSTA] *

Deskriptori: Tumori dojke – dijagnoza, patologija, lije~enje; Smjernice; Hrvatska

Sa`etak. Rak dojke naj-ef}a je maligna bolest u `ena. Razvoj preventivnih mjera i dijagnostike i svih oblika lije~enja (kirurgije, radioterapije, kemoterapije, hormonske i ciljane biolo{ke terapije) doveo je do produljenja pre`ivljenja i pobolj{anja kvalitete `ivota bolesnica. S ciljem optimalizacije i standardizacije lije~enja, a slijede}i smjernice medicine temeljene na dokazima, donosimo smjernice za dijagnostiku, lije~enje i pra}enje bolesnica s rakom dojke koje su rezultat rada multidisciplinarnog tima stru~njaka.

Descriptors: Breast neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Breast cancer is the most common malignancy in women. Preventive measures, early diagnosis and development of all treatment modalities (surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonal and targeted biologic therapy) led to improvement in survival and quality of life of the patient. In order to standardize and optimize the approach, following good clinical practice standards, we bring consensus guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of breast cancer patients as a result of consensus of a multidisciplinary team of experts for breast cancer.

Lije~ Vjesn 2012;134:1–5

Inicijalni plan lije~enja bolesnice s rakom dojke treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: kirurga, radiologa, patologa, onkologa.

Lije~enje se mo`e zapo~eti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2008. godine incidencija raka dojke u `ena u Hrvatskoj je 107,4 na 100000 `ena.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistolo{ke potvrde bolesti iz materijala uzetog {irokom iglom (engl. *core biopsy*),^{2,3} resekiranog tkiva ili iznimno temeljem citolo{ke punkcije.²

Patologija

Inoperabilne bolesnice: Patohistolo{ki nalaz biopata materijala dobivenog biopsijom {irokom iglom treba uklju~iti:

- histolo{ki tip i gradus tumora,
- ER i PR-status imunohistokemijski (%),
- HER2-status imunohistokemijski, a u slu~aju HER2 2+ CISH/FISH-test.²

Operabilne bolesnice:

- **Preoperativni** patohistolo{ki nalaz biopata materijala dobivenog biopsijom {irokom iglom treba uklju~iti:

- histolo{ki tip i gradus tumora,
- ER i PR-status imunohistokemijski (%),
- HER2-status imunohistokemijski, a u slu~aju HER2 2+ CISH/FISH-test.²
- **Postoperativni** patohistolo{ki nalaz treba uklju~iti:
 - broj i dimenzije (svih) tumora u uzorku tkiva dojke,
 - histolo{ki tip i gradus tumora,
 - evaluaciju resekcijskih rubova uklju~uju}i minimalni rub u mm i anatomsko mjesto,
 - ukupan broj odstranjenih limfnih ~vorova,
 - broj pozitivnih limfnih ~vorova i stupanj pro{irenosti tumora u limfne ~vorove (izolirane tumorske stanice, mikropresadnica, presadnica),

* Hrvatsko onkolo{ko dru{tvo HLZ-a.

Klinika za tumore Klini~koga bolni~kog centra »Sestre milosrdnice«, Zagreb (dr. sc. Rudolf Tomek, dr. med.; prof. dr. sc. Lidija Beketi] Ore{kovi], dr. med.; prof. dr. sc. Danko Velimir Vrdoljak, dr. med.), Klini~ki bolni~ki centar Split, Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; Branka Petri] Mi{e, dr. med.; prof. dr. sc. Snje`ana Tomi], dr. med.), Klini~ki bolni~ki centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb (@eljko Soldi], dr. med.), Medicinski fakultet Sveu~ili{ta u Zagrebu, Klini~ki bolni~ki centar Zagreb, Zagreb (Paula Podolski, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Ple{tina, dr. med.), Klini~ki bolni~ki centar Osijek, Osijek (doc. dr. sc. Damir Gugi], dr. med.), Op}a bolnica Vara`din, Vara`din (@eljko Vojnovi], dr. med.), Op}a bolnica Slavonski Brod, Slavonski Brod (prof. dr. sc. Josip Fajdi], dr. med.), Klini~ka bolnica Dubrava, Zagreb (prof. dr. sc. Boris Brklja~i], dr. med.), Poliklinika prof. dr. sc. Ivana Drinkovi]a, Zagreb (prof. dr. sc. Ivan Drinkovi], dr. med.), Klini~ki bolni~ki centar Rijeka, Rijeka (prof. dr. sc. Elvira Musta], dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, KBC Split, Spin-i}eva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr
Primljeno 11. kolovoza 2011., prihva}eno 28. rujna 2011.

- peritumorska vaskularna invazija,
- status ER i PR-receptora, IHC (%),
- HER2-status IHC-metodom i CISH/FISH-testom za HER2 2+ tumore,
- stupanj proliferacije Ki 67.²⁻⁴

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

1. Anamneza i klinički pregled s naglaskom na pregled dojki i regionalne limfne čvorove;
2. kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, alkalna fosfataza;
3. bilateralna mamografija;
4. UZ dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova;
5. magnetska rezonancija (MRI) (po odluci multidisciplinarnog tima);
6. biopsija (širokom iglom pod kontrolom UZ-a, mamografa ili MRI);²
7. citološka punkcija ako nije moguće izvesti biopsiju;
8. pri klinički uznapredovalijim stadijima (stadij III i IV) uz navedeno treba razmotriti i druge kliničke testove (scintigrafija kostiju i rendgenogram patološki promijenjenih i/ili bolnih kostiju, UZ/CT trbuha, rendgenogram/CT pluća), kao i u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili abnormalnih vrijednosti standardnih testova da se definira postoji li rasap bolesti;
9. pri pojavi presadnica potrebno ih je biopsirati, ako su dostupne i ako multidisciplinarni tim procijeni potrebu za njom i odrediti status hormonskih i HER2-receptora osobito ako su nepoznati.^{2,3,5,6}

Plan liječenja

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljive kliničke procjene rizika na temelju dobi, veličine tumora, histološkoga gradusa, peritumorske vaskularne invazije, zahvaćenosti limfnih čvorova, statusa hormonskih i HER2-receptora.^{2,3,5,6}

Preporuke za liječenje nediseminiranog raka dojke

Kirurško liječenje (tumorektomija, kvadrantektomija ili segmentektomija, mastektomija s primarnom rekonstrukcijom ili bez nje). Obavezna je disekcija I. i II. loka i aksile (minimalno 10 limfnih čvorova), a ako se pokaže ekstenzivna zahvaćenost, disekciju valja proširiti i na III. lokus i/ili biopsija limfnog čvora uvara.^{2,7}

Adjuvantna kemoterapija (KT) preporučuje se u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima i bolesnicama s pozitivnim limfnim čvorovima. U skupini ER-pozitivnih i HER2-negativnih bolesnica odluku o primjeni KT-a treba donijeti na temelju ostalih čimbenika rizika i vodeći računa o koristi i šteti od KT-a.^{2,5,6,8,9} Antraciklinski protokoli (FEC, FAC 6 ciklusa) mogu se dati svim bolesnicama, posebno se preporučuju HER2-pozitivnim bolesnicama.^{2,5} Prije ordinacije antraciklina uraditi UZ srca s ejijskom frakcijom lijevog ventrikula. Taksani (AC-T-protokol) preporučuju se bolesnicama s visokim rizikom (tablica 1).^{2,5,6,8-14} Protokoli s većom gustoćom doze (*dose dense*) – AC-T-protokol (AC dvotjedno i T u tjednim intervalima) preporučuje se mladim bolesnicama.¹⁶ Neantraciklinski protokoli (CMF) mogu se dati starijim bolesnicama i bolesnicama s kardijalnom disfunkcijom.^{2,5,6}

Nakon svih početnih zahvata indicirana je adjuvantna radioterapija (RT) na cijelu dojku (50 Gy/25x + tzv. *boost*

Tablica 1. *Stratifikacija rizičnih čimbenika u raku dojke*⁵
Table 1. *Breast cancer risk factors stratification*⁵

Niski rizik /Low risk	Negativni limfni čvorovi i prisutna sva navedena obilježja: /Negative lymph nodes and presence of all listed characteristics:	Procjena rizika od povrata bolesti u 10 godina (%) /Assessment of risk of recurrence in 10 years
	pT ≤2 cm gradus I/grade I bez peritumorske vaskularne invazije /without peritumoral vascular invasion ER i PR-pozitivni/positive ER and PR HER2-negativan tumor /HER2 negative tumours Dob ≥35 godina/Age ≥35 years	<10%
Umjereni rizik /Medium risk	Negativni limfni čvorovi i prisutna barem jedno od ovih obilježja: /Negative lymph nodes and presence of at least one of the following characteristics:	
	pT >2 cm gradus II-III/grade II-III prisutna peritumorska vaskularna invazija /peritumoral vascular invasion ER i PR-negativni/negative ER and PR HER 2-pozitivni tumori /HER 2 positive tumours Dob <35 godina ILI/Age <35 years OR Pozitivni limfni čvorovi (1–3) i /Positive lymph nodes (1–3) and ER i/ili PR-pozitivni i /positive ER and/or PR and HER 2-negativni tumor /HER 2 negative tumour	10–50%
Visoki rizik /High risk	Pozitivni limfni čvorovi (1–3) i /Positive lymph nodes (1–3) and	
	ER i PR-negativni ILI /negative ER and PR OR HER2-pozitivni ILI/positive HER 2 OR 4 i više pozitivnih limfnih čvorova /4 and more positive lymph nodes	>50%

na primarno sjelo). Nakon mastektomije indicirana je RT na područje torakalne stijenke i supraklavikularne regije ako su: pozitivna 4 i više aksilarnih limfnih čvorova, tumor T3 ili T4 bez obzira na status limfnih čvorova te ako je pozitivan 1–3 limfna čvora, a prisutni drugi čimbenici rizika (tumor bio veći od 5 cm, pozitivan rezni rub, mlada dob, medijalno locirani i histološki agresivni tumori, ...).^{2,5,6,15,17} Optimalni interval između operacije i RT-a je 4–8 tjedana ako nije indicirana KT, a ako jest, 4 tjedna nakon završetka KT-a, odnosno nakon oporavka od neželjenih posljedica KT-a.^{2,5,6}

Adjuvantna primjena trastuzumaba u trajanju od godine dana indicirana je u liječenju HER2 3+ (IHC) ili >2,2 + (FISH). Prije početka liječenja treba uraditi UZ srca s ejijskom frakcijom lijevog ventrikula.^{2,5,6} Trastuzumab se ne smije davati paralelno s KT-om temeljenom na antraciklinima, može se ordinirati paralelno s taksanima. Daje se paralelno s hormonskom terapijom (HT).^{2,5,6,18-20} Trastuzumab se daje paralelno s RT-om.

Adjuvantna HT indicirana je u liječenju svih ER i PR-pozitivnih tumora dojke bez obzira na razinu ekspresije hormonskih receptora.^{2,5,6} U premenopauzalnim bolesnicama daje se tamoksifen 5 godina.^{2,5,6,18,19} Postmenopauzalnim bolesnicama daje se:

- 2–3 godine tamoksifen, potom aromatazni inhibitor (AI) do ukupno 5 godina;
- AI 5 godina (preporučeno za bolesnice s umjerenim i visokim rizikom);

- tamoksifen 5 godina;
- 5 godina tamoksifena pra}enih 5-godi{njom ordinacijom AI;
- prije inicijacije lije-enja s AI potrebno je to-no definirati menopauzu (prethodna bilateralna ooforektomija, dob >60 godina, dob <60 godina i posljednja menstruacija prije >12 mjeseci pri -emu bolesnica nije primala KT, tamoksifen ili bila podvrgnuta supresiji ovarija ili mjeriti hormone - LH, FSH i estradiol) i obaviti denzitometriju skeleta;
- uz AI je potrebno dodati kalcij i vitamin D.^{2,5,6,21-29}

U primarnom/neoadjuvantnome sistemskom lije-enju (T4, N1-3, M0, stadij IIIA-C) treba ordinirati KT na temelju antraciklina (npr. FEC) +/-taksana kod bolesnica s HER2-negativnim tumorima. Evaluacija se radi nakon 3 ciklusa i ako postoji parcijalni odgovor, nastavljaju se jo{ 3 ciklusa lije-enja, a ako je postignut klini-ki odgovor u smislu postizanja operabilnosti tumora, savjetuje se kirur{ki zahvat. U lije-enju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima savjetuje se ordinacija trastuzumaba i KT-a.^{2,5,6}

U postmenopausalnih, starijih bolesnica s komorbiditytom mo`e se dati HT u hormonski ovisnih tumora (5-8 mjeseci ili do postizanja maksimalnog odgovora). Evaluacija se radi nakon 3 mjeseca i ako postoji parcijalni odgovor, nastavljaju se jo{ 3 mjeseca lije-enja, a ako je postignut klini-ki odgovor u smislu postizanja operabilnosti tumora, savjetuje se kirur{ki zahvat.

Nakon operacije potrebno je provesti adjuvantnu terapiju prema obilje`jima tumora.^{2,5,6}

Lije-enje lokalno recidiviraju}eg i metastatskog raka dojke

Solitarni lokalni recidiv treba lije-iti kao da se radi o novome primarnom tumoru s ciljem izlje-enja; kirur{ki zahvat +/- RT.² Lokalno lije-enje treba biti pra}eno ordinacijom adekvatne adjuvantne terapije ovisno o obilje`jima tumora i ordiniranoj adjuvantnoj terapiji u lije-enju primarnog tumora.

U lije-enju hormonski ovisnih tumora treba najprije eksplorirati HT, a tek nakon toga ordinirati KT (ako bolest nije opse`na i ugro`ava `ivot bolesnice).^{2,30} Za premenopausalne bolesnice prvi je izbor tamoksifen + ovarijektomija ili goserelin.²⁹⁻³⁴ Nakon progresije na prvu liniju goserelin i/ili ovarijektomija uz AI.³⁵

Postmenopausalne bolesnice mogu se lije-iti nesteroidnim ili steroidnim AI tre}e generacije, ali i tamoksifenom.^{2,29} Nakon progresije na nesteroidni AI mogu se dati steroidni AI (eksemestan), tamoksifen, progestini, fulvestrant, estrogeni ili androgeni.³⁵⁻⁴⁰ Nakon progresije na tamoksifen treba dati AI ili progestine ili fulvestrant.^{2,29,30}

KT se savjetuje u hormonski negativnih bolesnica, hormonski rezistentnih, u bolesnica s brzo progrediraju}om bole}u, sa simptomima, visceralnim presadnicama bez obzira na hormonski status.^{2,29,30} Pri odabiru KT-a valja voditi ra-una o adjuvantno primljenom KT-u i vremenu koje je od njega pro{lo.

U bolesnica koje su adjuvantno ili neoadjuvantno primile antracikline ovi se mogu reintroducirati ako je pro{lo dulje od 12 mjeseci od navedenog lije-enja vode}i ra-una o kardiotoksi-nosti i kumulativnoj dozi ili se ordiniraju taksani. Onima koje su primile taksane ovi se mogu reintroducirati ili se ordiniraju antraciklini. Mo`e se primijeniti kombinacija taksana i antraciklina, {to dovodi do pove}ane stope odgovora i duljeg vremena do progresije u usporedbi sa

standardnim neantraciklinskim protokolima.^{2,29} Bolesnicama s ranim relapsom koje su adjuvantno primile taksane i antracikline treba ponuditi druge citostatike.^{2,29,30}

Nakon progresije na antracikline ordiniraju se taksani u monoterapiji (tjedno paklitaksel i trojtjedno docetaksel) ili u kombinaciji s antimetabolitima (docetaksel/kapecitabin, paklitaksel/gemcitabin).^{2,29,30,42}

Nakon progresije na taksane i antracikline savjetuje se primjena kapecitabina, gemcitabina, vinorelbina i iksabepilona u monoterapiji ili kombinacijama vode}i ra-una o op}em stanju bolesnice i toksi-nosti.⁴³⁻⁴⁷

KT se provodi do progresije bolesti, odbijanja bolesnice ili neprihvatljive toksi-nosti. U slu-aju postizanja stabilne bolesti ili regresije, jedna od opcija jest prekid terapije i reintrodukcija kada do}e do progresije.^{2,29,30}

Trastuzumab se savjetuje u prvoj liniji lije-enja HER2-pozitivnog raka dojke u kombinaciji s taksanima (paklitaksel, docetaksel) bez obzira na dob i na vrstu primijenjene adjuvantne terapije.^{2,29,30,48-50} Trastuzumab se ordinira do progresije bolesti.

Lapatinib se savjetuje u kombinaciji s kapecitabinom u HER2-pozitivnih bolesnica s presadnicama u CNS-u ili u bolesnica koje su progredirale na terapiju koja uklju-uje trastuzumab, a prethodno su lije-ene antraciklinima i taksanima.⁵¹⁻⁵⁷

Posebni oblici raka dojke

Rak dojke u mu{karaca lije-i se kao i u postmenopausalnih `ena s tom razlikom da u-inkovitost AI ovdje nije dokazana.²

Rak dojke u trudnica: dijagnostika i *staging* kao i u drugih tumora dojke s naglaskom na UZ dojke. Posebno je va`no multidisciplinarno dono{enje odluka vezano za odr`anje ili prekid trudno}e i za svaki pojedini korak u lije-enju. Naj-e{e se lije-i modificiranom radikalnom mastektomijom. Po{tedni zahvati dolaze u obzir ako se s obzirom na stadij bolesti RT mo`e odgoditi za puerperij. Sentinelna biopsija ne preporu-uje. Savjetuje se KT na bazi antraciklina ili alkiliraju}ih agenasa. KT se nikako ne smije davati unutar prvog tromjese-ja trudno}e. HT i RT su apsolutno kontraindicirane u trudno}i ba{ kao i trastuzumab.²

Preporuke za kontrolu i pra}enje

Nakon adjuvantnog lije-enja s glavnom svrhom detekcije lokalnog recidiva, kontralateralnog tumora i nuspojava lije-enja:

- klini-ki pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage krvi napraviti svaka 4-6 mjeseci prvih 5 godina, zatim 1x na godinu;
- mamografija 1x na godinu, UZ dojki 1-2x na godinu u skladu sa `ivotnom dobi;
- bolesnice koje dobivaju tamoksifen ginekolo{ki pregled uz TVCD 1x na godinu;
- bolesnice koje dobivaju AI i LHRH-agoniste: denzitometrija svake 2 godine;
- rendgenogram/CT plu}a, UZ/CT abdomena, scintigrafija skeleta samo kod pojave simptoma i/ili patolo{kih laboratorijskih nalaza;
- bolesnice koje primaju trastuzumab svaka 3 mjeseca trebaju UZ srca s EFLV.^{2,5,6}

Diseminirana bolest:

- evaluacija subjektivnih simptoma;
- procjena u-inkovitosti terapije prema kriterijima RECIST: radiolo{ke pretrage s komparativnim mjerenjem

ciljnih lezija svaka 3 mjeseca u bolesnica na HT-u i svaka 2–3 ciklusa kod bolesnica na KT-u; određivanje tumorskog markera CA 15-3 samo kod te(ko) mjerljivih lezija, NIKAKO kao jedini parametar za odluku o liječenju;

- PET/PET CT napraviti samo u slučajevima kada ostale dijagnostičke pretrage ne pokažu jasne rezultate.

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten 2010;33.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer. 2011.v. 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
3. *World Health Organization*. World Health Organization histological typing of breast tumors, 2. izd. Am J Clin Pathol 1982;78:806.
4. *Greene FL, Page DL, Fleming ID i sur*. Breast. U: American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual, 6. izd. New York: Springer; 2002, str. 171.
5. *Kataja V, Castiglione M*. On behalf of the *ESMO Guidelines Working Group*. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:10–4.
6. *Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD i sur*. Thresholds for therapies: Highlights of St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol doi: 10.1093/annonc/mdp322.
7. *Veronesi U, Paganelli G, Viale G i sur*. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546–53.
8. *Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W i sur*. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009;360:679–91.
9. *Thurlimann B, Price KN, Gelber RD i sur*. Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11–93. Breast Cancer Res Treat 2009;113:137–44.
10. *Henderson IC, Berry DA, Demetri GD i sur*. Improved outcome from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976–83.
11. *Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B i sur*. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;23:3686–96.
12. *Martin M, Pienkowski T, Mackey J i sur*. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302–13.
13. *Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J i sur*. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009;27:1155–7.
14. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687–717.
15. *Clarke M, Collins R, Darby S i sur*. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087–106.
16. *Citron ML, Berry DA, Cirincione C i sur*. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431–39.
17. *Kyndt M, Overgaard M, Nielsen HM i sur*. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. Radiother Oncol 2009;90:74–9.
18. *Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i sur*. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659–72.
19. *Romond EH, Perez EA, Bryant J i sur*. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673–84.
20. *Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P i sur*. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809–20.
21. *Osborne CK*. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:1609–18.
22. *Love RR, Van Dinh N, Quay TT i sur*. Survival after oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:253–7.
23. *Howell A, Cuzick J, Baum M i sur*. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60–2.
24. *The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group*. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005;353:2747–57.
25. *Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M i sur*. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and the ARNO 95 trial. Lancet 2005;366:455–62.
26. *Coombes RC, Hall E, Gibson LJ i sur*. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081–92.
27. *Goss PE, Ingle JN, Margino S i sur*. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG Ma.17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262–71.
28. *Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i sur*. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 2005;23:619–29.
29. *Comen EA*. Adjuvant hormone therapy: state of the art. Oncology 2009;23:36–43.
30. *Cardoso F, Castiglione M*. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:15–8.
31. *Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A i sur*. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. Ann Oncol 1994;5:337–42.
32. *Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW i sur*. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 1995;31:137–42.
33. *Klijn JG, Beex LV, Mauriac L i sur*. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst 2000;92:903–11.
34. *Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F i sur*. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343–53.
35. *Parton M, Smith IE*. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:745–52.
36. *Thurlimann B, Paridaens R, Serin D i sur*. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. Eur J Cancer 1997;33:1767–73.
37. *Lonning PE, Bajetta E, Murray R i sur*. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol 2000;18:2234–44.
38. *Bertelli G, Garrone O, Merlano M*. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:60.
39. *Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM i sur*. Efficacy of tamoxifen following anastrozole (Arimidex) compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2003;39:2310–17.
40. *Chia S, Piccart M, Gradishar W*. Fulvestrant vs exemestane following nonsteroidal aromatase inhibitor failure: first overall survival data from the EFECT trial. Breast Cancer Res Treat 2007;109: (Abstr 2091).
41. *Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ*. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005;93:293–301.
42. *Overmoyer B*. Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008;8:61–70.
43. *Ersbler WB*. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. Oncologist 2006;11:325–35.
44. *Geyer CE, Forster J, Lindquist D i sur*. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733–43.
45. *Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O i sur*. Randomized Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2010;28:3256–63.

46. *Martin M, Ruiz A, Munoz M i sur.* Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219–25.
47. *Seidman AD, Berry D, Cirrincione C i sur.* Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 non overexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642–9.
48. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i sur.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
49. *Marty M, Cognetti F, Maraninchi D i sur.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
50. *Spector NL, Xia W, Burris H III i sur.* Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:2502–12.
51. *Burris HA III, Hurwitz HI, Dees EC i sur.* Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23:5305–13.
52. *Burris HA III.* Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* 2004;9:10–5.
53. *Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S i sur.* A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1068–74.
54. *Gomez HL, Doval DC, Chavez MA i sur.* Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2999–3005.
55. *Cameron D, Casey M, Press M i sur.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533–43.
56. *Johnston S, Pegram M, Press M i sur.* Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 Trial. *Cancer Res* 2008;69:74.

KLINI^KE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJE^ENJE I PRA] ENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA BUBREGA

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR TREATING AND MONITORING PATIENTS WITH RENAL CANCER

MARIJA PETKOVI], EDUARD VRDOLJAK, IRA PAVLOVI] RU@I], BORISLAV BELEV,
TOMISLAV OMR^EN, DUBRAVKA LEDINA, RUDOLF TOMEK, BORIS RU@I], MARIJAN [ITUM,
ANTE BU]A, VALDI PE[UTI] PISAC*

Deskriptori: Karcinom bubre`nih stanica – dijagnoza, patologija, lije-enje; Tumori bubrega – dijagnoza, patologija, lije-enje; Smjernice; Hrvatska

Sa`etak. Svjetlostani-ni tip karcinoma bubre`nih stanica naj-e{}i je oblik raka bubrega. Klini-ki je uglavnom asimptomatski, a samo se kod manjeg postotka bolesnika o-ituje hematurijom, tupom boli i palpabilnom masom u trbuhu. Naj-e{}e se otkrije slu-ajno tijekom radiolo{kih pregleda. Dijagnoza raka bubrega potvr|uje se patohistolo{kim nalazom nakon provedene dijagnosti-ke obrade. Odluka o lije-enju donosi se temeljem klini-ke procjene stadija bolesti i drugih -imbenika rizika. Ovisno o tome, mogu}nosti lije-enja uklju-uju kirur{ki zahvat te s obzirom na visoku rezistenciju raka bubrega na kemoterapiju i hormonsku terapiju, primjenu ciljane terapije (imunoterapija, inhibicija aktivnosti receptora tirozin kinaze) te palijativnu radioterapiju. U tekstu koji slijedi predstavljene su klini-ke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, upravljanja i lije-enja te pra}enja bolesnika s rakom bubrega u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Carcinoma, renal cell – diagnosis, pathology, therapy; Kidney neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Clear cell renal carcinoma is the most common kidney cancer. It is generally asymptomatic. A small percentage of patients present with hematuria, flank pain and abdominal mass. It is usually detected accidentally during radiologic examination. The diagnosis of kidney cancer is confirmed by pathohistological findings after completion of the diagnostic process. The decision about treatment is made based on clinical assessment of disease stage and other risk factors. Depending on that, treatment options include surgery, and considering high resistance of kidney cancer on chemotherapy and

* Hrvatsko onkolo{ko dru{tvo HLZ-a.
KBC Rijeka, Rijeka (prof. dr. sc. Marija Petkovi], dr. med.; Ira Pavlovi] Ru`i], dr. med.), KBC Split, Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tomislav Omr-en, dr. med.; Dubravka Ledina, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan [itum, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Bu}a, dr. med.; prof. dr. sc. Valdi Pe[uti] Pisac, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (dr. sc. Borislav Belev, dr. med.), Klinika za tumore,

KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (dr. sc. Rudolf Tomek, dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Boris Ru`i], dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, KBC Split, Spin-i}eva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr
Primljeno 11. kolovoza 2011., prihva}eno 28. rujna 2011.

hormone therapy, use of targeted therapies (immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors) and palliative radiotherapy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize procedures and criteria for the diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with kidney cancer in the Republic of Croatia.

Lije- Vjesn 2012;134:5-8

Inicijalni plan lije-enja bolesnika s rakom bubrega treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa.

Lije-enje se mo`e zapo-eti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2008. godi-ne incidencija raka bubrega u Hrvatskoj je 13,4 na 100 000 stanovnika (M 17,3, @ 9,9).¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistolo{ke potvrde bolesti iz reseciranog tkiva, biopata ili iznimno temeljem citolo{ke punkcije.

Patologija

Patolo{ki opis trebao bi sadr`avati:

- histolo{ki tip tumora,
- stupanj zlo}udnosti,
- veli-inu primarnog tumora,
- evaluaciju resekcijskih rubova uklju-uju}i minimalni rub u mm i anatomsko mjesto,
- invaziju u bubre`ne vene,
- status bubre`ne kapsule - s probojem ili bez njega,
- zauze}e drugih organa ili struktura (nadbubre`ne `lijezde, nakapnice, ...),
- broj i status pregledanih limfnih -vorova,
- udaljenost tumora od reznih rubova kod parcijalne nefrektomije.²

Va`an prognosti-ki -imbenik u karcinomu svijetlih stanica je Fuhrmanov sistem (stupnjevanje u -etiri reda) koji se bazira na nuklearnoj morfologiji.³ Sarkomatoidna diferencijacija ne spada u posebni histolo{ki podtip jer se mo`e javljati u svim podtipovima raka bubrega, ali zna-i agresivni tijek bolesti.⁴

Dijagnosti-ka obrada radi odre|ivanja stadija bolesti

1. Anamneza i klini-ki pregled
2. Kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi (serumski kalcij, AST, ALT, GGT, LDH, serumski kreatinin, ALP), analiza urina
3. UZ abdomena
4. CT abdomena s kontrastom
5. Rendgenogram srca i plu}a / CT toraksa
6. MR gornjeg dijela abdomena (ako sumnjamo na infiltraciju donje {uplje vene; umjesto CT-a kod alergije na kontrast)
7. Biopsija suspektne lezije ili citolo{ka punkcija (za potvrdu dijagnoze)
8. Citologija urina ili ureterskopija (kod sumnje na urotelni tumor)
9. Prema klini-koj indikaciji napraviti i scintigrafiju skeleta (i/ili rendgenogram kostiju)
10. CT ili MRI mozga (ili drugi odgovaraju}i dijagnosti-ki testovi kod sumnje na metastatsku bolest)
11. Odre|ivanje stadija bolesti prema TNM klasifikaciji iz 2009. godine^{5,6}

Procjena rizika

^imbenici ili prediktori kratkog pre`ivljenja bolesnika s metastatskom bole{}u:

1. visoka razina laktat dehidrogenaze (razina >1,5 ve}a od normalne),
2. visoka razina korigiranoga serumskog kalcija (>2,5 mmol/L),
3. niska razina serumskog hemoglobina,
4. vrijeme kra}e od godinu dana od vremena postavljanja dijagnoze bolesti do potrebe za sistemskim lije-enjem
5. Karnofskyjev indeks manji ≤70%,
6. 2 ili vi}e metastatskih sijela.⁷

Bolesnici se dijele u tri skupine, ovisno o broju zastupljenih -imbenika rizika: povoljna skupina (bez -imbenika rizika, medijan pre`ivljenja oko 30 mjeseci), srednja skupina (1-2 -imbenika rizika, medijan pre`ivljenja oko 14 mjeseci), nepovoljna skupina (3 ili vi}e -imbenika rizika, medijan pre`ivljenja oko 6 mjeseci).⁵

Plan lije-enja

Odluku o lije-enju donosi multidisciplinarni tim temeljem pa`ljive klini-ke procjene rizika na temelju stadija bolesti, dobi bolesnika, histolo{kog tipa tumora i stupnja zlo}udnosti, sijela metastatske bolesti, op}eg statusa bolesnika (Karnofskyjev status), razine hemoglobina, razine LDH, razine kalcija u krvi te vremena proteklog od dijagnoze bolesti do potrebe za sistemskim lije-enjem (tablica 1).⁵

Lije-enje bolesnika s lokaliziranim tumorom (stadij I-III)

Radikalna nefrektomija uklju-uje perifascijalnu resekciju bubrega, perirenalnoga masnog tkiva, regionalnih limfnih -vorova i istostrane nadbubre`ne `lijezde. Resekcija limfnih -vorova nije terapijska, nego prognosti-ka (u bolesnika sa zahva}enim limfnim -vorovima u visokom se postotku razvije relaps bolesti s udaljenim presadnicama bez obzira na limfadenektomiju).^{5,8,9}

Nephron sparing kirurgija treba se provoditi u odabrane skupine bolesnika, npr. kod bilateralnih tumora, bolesnika s jednim bubregom, kod inadekvatne funkcije drugog bubrega i bolesnika s malim unilateralnim tumorima.^{5,10}

Srednje vrijeme do pojave povrata bolesti nakon operacije iznosi 1-2 godine.⁵ U-inkovitost primjene adjuvantne i neoadjuvantne terapije istra`uje se, a na temelju dana{njih spoznaja nema dokazane u-inkovitosti u primjeni sistemske terapije na u-estalost pojave povrata bolesti.¹¹⁻¹³ Savjetuje se redovito klini-ko pra}enje te uklju-ivanje bolesnika u klini-ka ispitivanja.⁵

Lije-enje bolesnika s diseminiranom bole{}u (inoperabilni bolesnici) (stadij IV)

Kirur{ki zahvat, poglavito nefrektomija, indiciran je kod bolesnika s IV. stadijem bolesti ovih karakteristika:

Tablica 1. *Algoritam sistemskog lije-enja raka bubrega za IV. stadij bo-
lesti*Table 1. *Stage IV renal cancer treatment algorithm*

Histologija /Histology	Stupanj rizika /Risk grade	Terapija /Treatment
Svjetlostani-ni tumori (<i>clear cell</i>) Prva linija /Clear cell carcinoma (<i>clear cell</i>) First-line	Niski rizik /Low risk	sunitinib ili/or bevacizumab + interferon alfa/alpha ili/or pazopanib ili/or sorafenib kod bolesnika prethodno lije-enih imunoterapijom ili /Sorafenib in patients previously treated with immunotherapy or IL-2 kod izabranih bolesnika (plu}ne presadnice i CA9 +) /IL 2 in selected patients (lung grafts and CA9+)
	Srednji rizik /Medium risk	sunitinib ili/or bevacizumab + interferon alfa/alpha ili/or pazopanib ili/or sorafenib kod bolesnika prethodno lije-enih imunoterapijom /Sorafenib in patients previously treated with immunotherapy
	Visoki rizik /High risk	temsirolimus ili/or sunitinib
Svjetlostani-ni tumori (<i>clear cell</i>) Druga linija /Clear cell carcinoma (<i>clear cell</i>) Second-line	Nakon progresije terapijom citokinima /After progression with cytokine treatment	everolimus
	Nakon rezistencije na inhibitore tirozin kinaze /After resistance to tyrosine kinase inhibitors	sorafenib
Nesvjetlostani-na histologija /Non-clear cell histology	Svi rizici /All risks	temsirolimus ili/or sunitinib ili/or sorafenib ili/or pazopanib ili/or everolimus
Sarkomatoidni tip tumora /Sarcomatoid cancer type	Svi rizici /All risks	gemcitabin + doksorubicin gemcitobine + doxorubicin

- potencijalno kirur{ki resektabilna solitarna presadnica: nefrektomija + metastazektomija;⁵
- povrat bolesti nakon nefrektomije: solitarna presadnica;
- potencijalno kirur{ki resektabilan primarni tumor s multiplim presadnicama: citoreduktivna nefrektomija u izabranih bolesnika prije sistemske terapije.^{5,14}

Palijativna radioterapija je va`na, komplementarna, metoda lije-enja, a indicirana je u lije-enju ko{tanih presadnica (uz bisfosfonate), mo`danih presadnica te presadnica drugih sijela po odluci multidisciplinarnog tima.^{5,15–17}

Ovdje se `eli naglasiti va`nost cjelokupne kontrole bolesti. Naime, ako je bolest znatnim dijelom pod kontrolom (regresija ili stacionarno stanje), a imamo jedno ili nekoliko sijela u progresiji, vrijedi poku{ati ordinaciju radioterapije ili resecurirati sijela, a u cilju postizanja maksimalne kontrole bolesti.

Metastatski rak bubrega {iroko je refraktoran na kemoterapiju i hormonsku terapiju. Zna-ajan napredak postignut je nedavno uvojenjem ciljane terapije – sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, kombinacija bevacizumaba i interferona.⁵

Sistemsko lije-enje bolesnika s diseminiranom bole}u (inoperabilni bolesnici) (stadij IV) u 1. liniji

Svjetlostani-ni tip

- sunitinib^{18,19} ili
- temsirolimus (za bolesnike s lo{om prognozom)⁷
- bevacizumab + interferon alfa²⁰
- pazopanib²¹
- sorafenib²²
- simptomatsko-suportivna terapija⁵

Nesvjetlostani-ni tip

- temsirolimus^{7,23}
- sorafenib⁵
- sunitinib²⁴
- pazopanib⁵
- erlotinib²⁵
- simptomatsko-suportivna terapija⁵

Sarkomatoidni tip

- gemcitabin + doksorubicin^{26–28}

Kemoterapijsko lije-enje bolesnika s diseminiranom bole}u (inoperabilni bolesnici) (stadij IV) u 2. liniji

Svjetlostani-ni tip:

- everolimus (nakon terapije inhibitorima tirozin kinaze),²⁹
- sorafenib (nakon terapije citokinima),³⁰
- sunitinib (nakon terapije citokinima),^{31,32}
- pazopanib (nakon terapije citokinima),²¹
- temsirolimus (nakon terapije citokinima).^{7,23}

Preporuke za kontrolu i pra}enje

Nakon operativnog lije-enja tumora stadija I-III cilj je pra}enja pacijenata pravodobno otkrivanje lokalnog recidiva i udaljenih presadnica.

Osim anamneze i klini-kog pregleda rade se hematolo{ke i biokemijske pretrage krvi svaka 4–6 mjeseci prve 2 godine, a zatim jednom na godinu.

UZ abdomena (CT u slu-aju pozitivnog nalaza) svaka 4–6 mjeseci prve 2 godine, a zatim jednom na godinu.

Rendgenogram srca i plu}a (CT plu}a u slu-aju pozitivnog nalaza) jednom na godinu.

Scintigrafija skeleta samo kod pojave simptoma i/ili patolo{kih laboratorijskih nalaza.

Druge klini-ke, laboratorijske i radiolo{ke pretrage rade se prema klini-koj indikaciji.

PET/PET CT valja napraviti samo u slu-ajevima kada ostale dijagnosti-ke pretrage ne poka`u jasne rezultate, a po odluci multidisciplinarnog tima.

Radi procjene subjektivnih simptoma te evaluacije odgovora na terapiju prema kriterijima RECIST potrebno je svaka 2–3 mjeseca ponoviti dijagnosti-ku obradu s komparativnim mjerenjem ciljnih lezija, kod bolesnika na sistemskoj terapiji za diseminiranu (stadij IV) bolest; u slu-aju pozitivnog odgovora treba nastaviti sa zapo-etim lije-enjem do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksi-nosti.

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Bilten 2010:33.
2. *Harden P, Hanckock B.* Dataset adult renal parenchymal cancer. Histopathol Rep; 2006.
3. *Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C.* Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6: 655–63.

4. *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1545-51.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf.
6. *Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch.* TNM Classification of Malignant Tumours, 7. izd. Wiley-Blackwell Publications; 2009.
7. *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.
8. *Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL i sur.* Surgical management of low-stage renal cell carcinoma: technology does not seperse biology. *Urology* 2006;67:1175-80.
9. *Shuch B, Lam JS, Belldegrun AS.* Open partial nephrectomy for the treatment or renal cell carcinoma. *Cur Urol Rep* 2006;7:31-38.
10. *Leibovich BC, Blute ML, Chevill JC i sur.* Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;17:1066-70.
11. *Clark JJ, Atkins MB, Urba WJ i sur.* Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133-40.
12. *Messing EM, Manola J, Wilding G i sur.* Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214-22.
13. *Trump DL, Elson P, Propert K i sur.* Randomized, controlled trial of adjuvant therapy with lymphoblastoid interferon (L-IFN) in resected, high-risk renal cell carcinoma (HR-RCC). (1996. ASCO Annual Meeting) Abstract No: 648.
14. *Culp SH, Tannir NM, Abel EJ i sur.* Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-88.
15. *Fossá SD, Kjolseth I, Lund G.* Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8:340-2.
16. *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.
17. *Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan 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.
18. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i sur.* Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
19. *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.
20. *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.
21. *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.
22. *Escudier B, Szczylik C, Hutson TE i sur.* Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280-9.
23. *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.
24. *Gore ME, Szczylik C, Porta C i sur.* Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-63.
25. *Gordon MS, Hussey M, Nagle RB i sur.* Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol* 2009;27:5788-93.
26. *Dutcher JP, Nanus D.* Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717755>.
27. *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1545-51.
28. *Haas N, Manola J, Pins M i sur.* ECOG 8802: Phase II trial of doxorubicin (Dox) and gemcitabine (Gem) in metastatic renal cell carcinoma (RCC) with sarcomatoid features. 2009 Genitourinary Cancers Symposium Abstract No: 285.
29. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i sur.* RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449-56.
30. *Escudier B, Eisen T, Stadler WM i sur.* TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
31. *Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG i sur.* Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
32. *Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM i sur.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.