

Smjernice Guidelines

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD INVAZIVNOG RAKA DOJKE

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

RUDOLF TOMEK, LIDIJA BEKETIĆ OREŠKOVIĆ, EDUARD VRDOLJAK, ŽELJKO SOLDIĆ,
PAULA PODOLSKI, STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, ŽELJKO VOJNOVIĆ,
BRANKA PETRIĆ MIŠE, SNJEŽANA TOMIĆ, JOSIP FAJDIĆ, DANKO VELIMIR VRDOLJAK,
IVAN DRINKOVIĆ, BORIS BRKLJAČIĆ, ELVIRA MUSTAĆ*

Deskriptori: Tumori dojke – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak dojke najčešća je maligna bolest u žena. Razvoj preventivnih mjera i dijagnostike i svih oblika liječenja (kirurgije, radioterapije, kemoterapije, hormonske i ciljane biološke terapije) doveo je do produljenja preživljenja i poboljšanja kvalitete života bolesnica. S ciljem optimalizacije i standardizacije liječenja, a slijedeći smjernice medicine temeljene na dokazima, donosimo smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica s rakom dojke koje su rezultat rada multidisciplinarnog tima stručnjaka.

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.

Liječ Vjesn 2012;134:1–5

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

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidenција

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2008. godine incidencija raka dojke u žena u Hrvatskoj je 107,4 na 100 000 žena.¹

Dijagnoza

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

Patologija

Inoperabilne bolesnice: Patohistološki nalaz bioptata materijala dobivenog biopsijom širokom iglom treba uključiti:

- histološki tip i gradus tumora,
- ER i PR-status imunohistokemijski (%),
- HER2-status imunohistokemijski, a u slučaju HER2 2+ CISH/FISH-test.²

Operabilne bolesnice:

- *Preoperativni* patohistološki nalaz bioptata materijala dobivenog biopsijom širokom iglom treba uključiti:

- histološki tip i gradus tumora,
- ER i PR-status imunohistokemijski (%),
- HER2-status imunohistokemijski, a u slučaju HER2 2+ CISH/FISH-test.²
- *Postoperativni* patohistološki nalaz treba uključiti:
 - broj i dimenzije (svih) tumora u uzorku tkiva dojke,
 - histološki tip i gradus tumora,
 - evaluaciju resekcijskih rubova uključujući minimalni rub u mm i anatomsko mjesto,
 - ukupan broj odstranjenih limfnih čvorova,
 - broj pozitivnih limfnih čvorova i stupanj proširenosti tumora u limfne čvorove (izolirane tumorske stanice, mikropresadnica, presadnica),

* Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a.

Klinika za tumore Kliničkoga bolničkog centra »Sestre milosrdnice«, Zagreb (dr. sc. Rudolf Tomek, dr. med.; prof. dr. sc. Lidija Beketić Orešković, dr. med.; prof. dr. sc. Danko Velimir Vrdoljak, dr. med.), **Klinički bolnički centar Split, Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; Branka Petrić Miše, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.), **Klinički bolnički centar »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (Željko Soldić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb** (Paula Podolski, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek, Osijek** (doc. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), **Opća bolnica Varaždin, Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.), **Opća bolnica Slavonski Brod, Slavonski Brod** (prof. dr. sc. Josip Fajdić, dr. med.), **Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.), **Poliklinika prof. dr. sc. Ivana Drinkovića, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Drinković, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Elvira Mustać, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr
Primljeno 11. kolovoza 2011., prihvaćeno 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 biopirati, 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). Obvezna je disekcija I. i II. lože aksile (minimalno 10 limfnih čvorova), a ako se pokaže ekstenzivna zahvaćenost, disekciju valja proširiti i na III. ložu i/ili biopsija limfnog čvora čuvara.^{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 činitelja rizika i vodeći računa o koristi/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 mlađim bolesnicama.¹⁶ Neantraciklinski protokoli (CMF) mogu se dati starijim bolesnicama i bolesnicama s kardijalnom disfunkcijom.^{2,5,6}

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

Tablica 1. Stratifikacija rizičnih čimbenika u raku dojke⁵
Table 1. Breast cancer risk factors stratification⁵

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 činitelji rizika (tumor bio veći od 5 cm, pozitivan rezni rub, mlađa 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 premenopauzalnih bolesnica 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 praćenih 5-godišnjom ordinacijom AI;
- prije inicijacije liječenja s AI potrebno je točno definirati menopauzu (prethodna bilateralna ooforektomija, dob >60 godina, dob <60 godina i posljednja menstruacija prije >12 mjeseci pri čemu 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 liječenju (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 još 3 ciklusa liječenja, a ako je postignut klinički odgovor u smislu postizanja operabilnosti tumora, savjetuje se kirurški zahvat. U liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima savjetuje se ordinacija trastuzumaba i KT-a.^{2,5,6}

U postmenopausalnih, starijih bolesnica s komorbiditytom može 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 još 3 mjeseca liječenja, a ako je postignut klinički odgovor u smislu postizanja operabilnosti tumora, savjetuje se kirurški zahvat.

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

Liječenje lokalno recidivirajućeg i metastatskog raka dojke

Solitarni lokalni recidiv treba liječiti kao da se radi o novome primarnom tumoru s ciljem izlječenja; kirurški zahvat +/- RT.² Lokalno liječenje treba biti praćeno ordinacijom adekvatne adjuvantne terapije ovisno o obilježjima tumora i ordiniranoj adjuvantnoj terapiji u liječenju primarnog tumora.

U liječenju hormonski ovisnih tumora treba najprije eksplorirati HT, a tek nakon toga ordinirati KT (ako bolest nije opsežna i ugrožava život 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 liječiti nesteroidnim ili steroidnim AI treće 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 progredirajućom bolešću, sa simptomima, visceralnim presadnicama bez obzira na hormonski status.^{2,29,30} Pri odabiru KT-a valja voditi računa o adjuvantno primljenom KT-u i vremenu koje je od njega prošlo.

U bolesnica koje su adjuvantno ili neoadjuvantno primile antracikline ovi se mogu reintroducirati ako je prošlo dulje od 12 mjeseci od navedenog liječenja vodeći računa o kardiotoxicnosti i kumulativnoj dozi ili se ordiniraju taksani. Onima koje su primile taksane ovi se mogu reintroducirati ili se ordiniraju antraciklini. Može se primijeniti kombinacija taksana i antraciklina, što dovodi do povećane 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 trotjedno 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 vodeći računa o općem stanju bolesnice i toksičnosti.^{43–47}

KT se provodi do progresije bolesti, odbijanja bolesnice ili neprihvatljive toksičnosti. U slučaju postizanja stabilne bolesti ili regresije, jedna od opcija jest prekid terapije i reintrodukcija kada dođe do progresije.^{2,29,30}

Trastuzumab se savjetuje u prvoj liniji liječenja 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 uključuje trastuzumab, a prethodno su liječene antraciklinima i taksanima.^{51–57}

Posebni oblici raka dojke

Rak dojke u muškaraca liječi se kao i u postmenopausalnih žena s tom razlikom da učinkovitost 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 važno multidisciplinarno donošenje odluka vezano za održanje ili prekid trudnoće i za svaki pojedini korak u liječenju. Najčešće se liječi modificiranom radikalnom mastektomijom. Poštedni zahvati dolaze u obzir ako se s obzirom na stadij bolesti RT može odgoditi za puerperij. Sentinelna se biopsija ne preporučuje. Savjetuje se KT na bazi antraciklina ili alkilirajućih agenasa. KT se nikako ne smije davati unutar prvog tromjesečja trudnoće. HT i RT su apsolutno kontraindicirane u trudnoći baš kao i trastuzumab.²

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon adjuvantnog liječenja s glavnom svrhom detekcije lokalnog recidiva, kontralateralnog tumora i nuspojava liječenja:

- klinički 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 životnom dobi;
- bolesnice koje dobivaju tamoksifen ginekološki pregled uz TVCD 1x na godinu;
- bolesnice koje dobivaju AI i LHRH-agoniste: denzitometrija svake 2 godine;
- rendgenogram/CT pluća, UZ/CT abdomena, scintigrafija skeleta samo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza;
- bolesnice koje primaju trastuzumab svaka 3 mjeseca trebaju UZ srca s EFLV.^{2,5,6}

Diseminirana bolest:

- evaluacija subjektivnih simptoma;
- procjena učinkovitosti terapije prema kriterijima RECIST: radiološke 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 teško 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.

L I T E R A T U R A

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. Kyndi 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. Piccart-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. Gherst 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. Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. Oncology 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, Cirincione 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.

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA BUBREGA

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR TREATING AND MONITORING PATIENTS WITH RENAL CANCER

MARIJA PETKOVIĆ, EDUARD VRDOLJAK, IRA PAVLOVIĆ RUŽIĆ, BORISLAV BELEV,
TOMISLAV OMRČEN, DUBRAVKA LEDINA, RUDOLF TOMEK, BORIS RUŽIĆ, MARIJAN ŠITUM,
ANTE BUĆA, VALDI PEŠUĆIĆ PISAC*

Deskriptori: Karcinom bubrežnih stanica – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori bubrega – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Svjetlostanični tip karcinoma bubrežnih stanica najčešći je oblik raka bubrega. Klinički je uglavnom asimptomatski, a samo se kod manjeg postotka bolesnika očituje hematurijom, tupom boli i palpabilnom masom u trbuhu. Najčešće se otkrije slučajno tijekom radioloških pregleda. Dijagnoza raka bubrega potvrđuje se patohistološkim nalazom nakon provedene dijagnostičke obrade. Odluka o liječenju donosi se temeljem kliničke procjene stadija bolesti i drugih čimbenika rizika. Ovisno o tome, mogućnosti liječenja uključuju kirurški zahvat 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 kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, upravljanja i liječenja te praćenja 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 onkološko društvo HLZ-a.
KBC Rijeka, Rijeka (prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.; Ira Pavlović Ružić, dr. med.), KBC Split, Split (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; Dubravka Ledina, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Buća, dr. med.; prof. dr. sc. Valdi Pešutić Pisac, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta 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 Ružić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 11. kolovoza 2011., prihvaćeno 28. rujna 2011.