

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.

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.

Liječ Vjesn 2012;134:5–8

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

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

Incidencija

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

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz reseciranog tkiva, biopata ili iznimno temeljem citološke punkcije.

Patologija

Patološki opis trebao bi sadržavati:

- histološki tip tumora,
- stupanj zloćudnosti,
- veličinu primarnog tumora,
- evaluaciju resekcijskih rubova uključujući minimalni rub u mm i anatomsko mjesto,
- invaziju u bubrežne vene,
- status bubrežne kapsule – s probijem ili bez njega,
- zauzeće drugih organa ili struktura (nadbubrežne žlijezde, nakapnice, ...),
- broj i status pregledanih limfnih čvorova,
- udaljenost tumora od reznih rubova kod parcijalne nefrektomije.²

Važan prognostički čimbenik u karcinomu svijetlih stanica je Fuhrmanov sistem (stupnjevanje u četiri reda) koji se bazira na nuklearnoj morfologiji.³ Sarkomatoidna diferencijacija ne spada u posebni histološki podtip jer se može javljati u svim podtipovima raka bubrega, ali znači agresivni tijek bolesti.⁴

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

1. Anamneza i klinički 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 pluća / CT toraksa
6. MR gornjeg dijela abdomena (ako sumnjamo na infiltraciju donje šuplje vene; umjesto CT-a kod alergije na kontrast)
7. Biopsija suspektne lezije ili citološka punkcija (za potvrdu dijagnoze)
8. Citologija urina ili ureteroskopija (kod sumnje na urotelni tumor)
9. Prema kliničkoj indikaciji napraviti i scintigrafiju skeleta (i/ili rendgenogram kostiju)
10. CT ili MRI mozga (ili drugi odgovarajući dijagnostički testovi kod sumnje na metastatsku bolest)
11. Određivanje stadija bolesti prema TNM klasifikaciji iz 2009. godine.^{5,6}

Procjena rizika

Čimbenici ili prediktori kratkog preživljenja bolesnika s metastatskom bolešću:

1. visoka razina laktat dehidrogenaze (razina >1,5 veća od normalne),
2. visoka razina korigiranoga serumskog kalcija (>2,5 mmol/L),
3. niska razina serumskog hemoglobina,
4. vrijeme kraće od godinu dana od vremena postavljanja dijagnoze bolesti do potrebe za sistemskim liječenjem
5. Karnofskyjev indeks manji ≤70%,
6. 2 ili više metastatskih sjela.⁷

Bolesnici se dijele u tri skupine, ovisno o broju zastupljenih čimbenika rizika: povoljna skupina (bez čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 30 mjeseci), srednja skupina (1–2 čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 14 mjeseci), nepovoljna skupina (3 ili više čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 6 mjeseci).⁵

Plan liječenja

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljive kliničke procjene rizika na temelju stadija bolesti, dobi bolesnika, histološkog tipa tumora i stupnja zloćudnosti, sjela metastatske bolesti, općeg statusa bolesnika (Karnofskyjev status), razine hemoglobina, razine LDH, razine kalcija u krvi te vremena proteklog od dijagnoze bolesti do potrebe za sistemskim liječenjem (tablica 1).⁵

Liječenje bolesnika s lokaliziranim tumorom (stadij I-III)

Radikalna nefrektomija uključuje perifascijalnu resekciju bubrega, perirenalnoga masnog tkiva, regionalnih limfnih čvorova i istostrane nadbubrežne žlijezde. Resekcija limfnih čvorova nije terapijska, nego prognostička (u bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima 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 Učinkovitost primjene adjuvantne i neoadjuvantne terapije istražuje se, a na temelju današnjih spoznaja nema dokazane učinkovitosti u primjeni sistemske terapije na učestalost pojave povrata bolesti.^{11–13} Savjetuje se redovito kliničko praćenje te uključivanje bolesnika u klinička ispitivanja.⁵

Liječenje bolesnika s diseminiranom bolešću (inoperabilni bolesnici) (stadij IV)

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

Tablica 1. Algoritam sistemskog liječenja raka bubrega za IV. stadij bolesti

Table 1. Stage IV renal cancer treatment algorithm

| Histologija /Histology | Stupanj rizika /Risk grade | Terapija /Treatment |
|---|---|---|
| Svjetlostanični tumori (clear cell) Prva linija /Clear cell carcinoma (clear cell) First-line | Niski rizik /Low risk | sunitinib ili/or bevacizumab + interferon alfa/alpha ili/or pazopanib ili/or sorafenib kod bolesnika prethodno liječenih imunoterapijom ili /Sorafenib in patients previously treated with immunotherapy or IL-2 kod izabranih bolesnika (plućne 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 liječenih imunoterapijom /Sorafenib in patients previously treated with immunotherapy |
| | Visoki rizik /High risk | temsirolimus ili/or sunitinib |
| Svjetlostanični tumori (clear cell) Druga linija /Clear cell carcinoma (clear cell) 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 |
| Nesvjetlostanična 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 /gemcitabine + doxorubicin |

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

Palijativna radioterapija je važna, komplementarna, metoda liječenja, a indicirana je u liječenju koštanih presadnica (uz bisfosfonate), moždanih presadnica te presadnica drugih sijela po odluci multidisciplinarnog tima.^{5,15–17}

Ovdje se želi naglasiti važnost cjelokupne kontrole bolesti. Naime, ako je bolest znatnim dijelom pod kontrolom (regresija ili stacionarno stanje), a imamo jedno ili nekoliko sijela u progresiji, vrijedi pokušati ordinaciju radioterapije ili resekirati sijela, a u cilju postizanja maksimalne kontrole bolesti.

Metastatski rak bubrega široko je refraktoran na kemoterapiju i hormonsku terapiju. Značajan napredak postignut je nedavno uvođenjem ciljane terapije – sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, kombinacija bevacizumaba i interferona.⁵

Sistemsko liječenje bolesnika s diseminiranom bolešću (inoperabilni bolesnici) (stadij IV) u 1. liniji

Svjetlostanični tip

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

Nesvjetlostanični tip

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

Sarkomatoidni tip

- gemcitabin + doksorubicin^{26–28}

Kemoterapijsko liječenje bolesnika s diseminiranom bolešću (inoperabilni bolesnici) (stadij IV) u 2. liniji

Svjetlostanični 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 praćenje

Nakon operativnog liječenja tumora stadija I-III cilj je praćenja pacijenata pravodobno otkrivanje lokalnog recidiva i udaljenih presadnica.

Osim anamneze i kliničkog pregleda rade se hematološke i biokemijske pretrage krvi svaka 4–6 mjeseci prve 2 godine, a zatim jednom na godinu.

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

Rendgenogram srca i pluća (CT pluća u slučaju pozitivnog nalaza) jednom na godinu.

Scintigrafija skeleta samo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza.

Druge kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage rade se prema kliničkoj indikaciji.

PET/PET CT valja napraviti samo u slučajevima kada ostale dijagnostičke pretrage ne pokažu 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 dijagnostičku obradu s komparativnim mjerenjem ciljnih lezija, kod bolesnika na sistemskoj terapiji za diseminiranu (stadij IV) bolest; u slučaju pozitivnog odgovora treba nastaviti sa započetim liječenjem do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Bilten 2010;33.
2. Harnden P, Hancock 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, Chevillie 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;171:1066–70.
11. *Clark JI, 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. *Fosså SD, Kjølsteth 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.

Muški pjevački zbor
ZAGREBAČKI LIJEČNICI PJEVAČI

AUDICIJA ZA NOVE ČLANOVE

Muški pjevački zbor ZAGREBAČKI LIJEČNICI PJEVAČI, koji je 2011. godine proslavio 40 godina rada, poziva sve zainteresirane liječnike, stomatologe te studente medicine ili stomatologije, ljubitelje zbornog pjevanja da se priključe radu zbora.

Svi zainteresirani se mogu javiti dirigentu ili tajniku zbora na slijedeće elektronske adrese: leonard.bergovec@zg.htnet.hr ili givkic@hiim.hr

