

Praćenje onkoloških bolesnika - kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a V. dio: melanom, sarkomi, tumori središnjega živčanog sustava, rak pluća

Herceg, Davorin; Jakopović, Marko; Dedić Plavetić, Natalija; Samaržija, Miroslav; Čučević, Branka; Mijatović, Davor; Nikolić, Igor; Trivanović, Dragan; Šeparović, Robert; Vrbanec, Damir

Source / Izvornik: *Liječnički vjesnik*, 2016, 139, 17 - 23

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:426964>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



Rak jetre – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka
 Rak testisa – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb

DODATAK 2 – Razine dokaza

IA Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
 IB Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije

IIA Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
 IIB Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
 III Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika
 IV Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

PRAĆENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a V. dio: melanom, sarkomi, tumori središnjega živčanog sustava, rak pluća

CANCER PATIENTS FOLLOW-UP – CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES Part V: melanoma, sarcomas, central nerve system tumors, lung cancer

Autori uime HDIO-a: DAVORIN HERCEG, MARKO JAKOPOVIĆ, NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, MIROSLAV SAMARŽIJA, BRANKA ČUČEVIĆ, DAVOR MIJATOVIĆ, IGOR NIKOLIĆ, DRAGAN TRIVANOVIĆ, ROBERT ŠEPAROVIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Melanom – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori kože – dijagnoza, patologija, liječenje; Sarkom – dijagnoza, patologija, liječenje; Mekotkivni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Gastrointestinalni stromalni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Koštani tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori središnjeg živčanog sustava – dijagnoza, patologija, liječenje; Plućni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Karcinom pluća nemalih stanica – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice – standardi; Onkologija – standardi; Hrvatska; Studije praćenja

Sažetak. Liječenje onkoloških bolesnika mora se temeljiti na multidisciplinarnom pristupu, a provodi se u specijaliziranim onkološkim centrima. Nakon završetka specifičnog onkološkog liječenja daljnje praćenje uglavnom provode onkolozi, ali je uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ) sve važnija i potrebno ju je jasno definirati. Trenutačno većina preporuka za praćenje nije temeljena na prospektivnim studijama, već se zasniva na stručnim mišljenjima pojedinih onkoloških centara ili specijalista. Hrvatsko društvo za internističku onkologiju (HDIO) ovim preporukama želi standardizirati i racionalizirati dijagnostičke postupke u praćenju onkoloških bolesnika, nakon završetka primarnog liječenja, u bolesnika s melanomom, sarkomima, tumorima središnjega živčanog sustava te rakom pluća.

Descriptors: Melanoma – diagnosis, pathology, therapy; Skin neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Sarcoma – diagnosis, pathology, therapy; Soft tissue neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Gastrointestinal stromal tumors – diagnosis, pathology, therapy; Bone neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Central nervous system neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Lung neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Carcinoma, non-small-cell lung – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic – standards; Medical oncology – standards; Croatia; Follow-up studies

Summary: Treatment of oncological patients must be based upon multidisciplinary approach, and takes place in specialized oncological centers. By the end of a specific oncological treatment further follow-up is being managed mostly by the oncologists, but the role of the general practitioners becomes more important every day and therefore should be precisely defined. Nowadays, most of the existing follow-up guidelines are not being based on prospective studies, yet on the expert's

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Davorin Herceg, dr. med.; doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Mijatović, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBZ Zagreb** (doc. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.; akademik Miroslav Samaržija, dr. med.; prof. dr. sc. Branka Čučević, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (Igor Nikolić, dr. med.), **OB Pula** (Dragan

Trivanović, dr. med.), **Klinika za tumore KBC-a Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanec, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Primljeno 12. rujna 2016., prihvaćeno 19. rujna 2016.

opinion of a precise oncological center or specialists. The aim of the Croatian Society of Medical Oncology (CSMO) with these recommendations is to standardize and rationalize the diagnostic procedures' algorithm in follow-up of oncological patients after primary treatment, in patients with melanoma, sarcomas, central nerve system tumors and lung cancer.

Liječ Vjesn 2017;139:17–23

Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) oboljeva više od 20.000 ljudi na godinu, a više od 13.000 umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti, iza bolesti srca i krvnih žila. Otkriva se sve češće u ranijim stadijima, a terapijske su mogućnosti sve uspješnije i dostupnije, što utječe na sve veći broj bolesnika koji su preboljeli rak ili imaju dugotrajne kontrole bolesti. Liječnici primarne zdravstvene zaštite u RH moraju imati i imaju sve veću ulogu u praćenju onkoloških bolesnika. Zbog dosadašnjeg sustava edukacije oni nemaju dovoljno informacija, a izostaje i odgovarajuća komunikacija s bolničkim onkologom. Onkološki se bolesnik stoga na neki način stigmatizira, usmjerava samo na brigu onkologu, što je olakšano činjenicom da se bolesnici osjećaju sigurnijima ako ih prati onkolog. Nakon provedenog onkološkog liječenja (kirurgija, zračenje, sustavna antineoplastična terapija) učestalost povrata bolesti najveća je u prve dvije do tri godine. Ranije otkrivanje povrata bolesti u mnogim vrstama raka ne utječe na ukupno preživljenje. Međutim, zbog straha od povrata bolesti liječnici su izloženi velikom pritisku bolesnika, što utječe na neracionalan broj često vrlo skupih dijagnostičkih postupaka. Povećan broj pretraga, ovisno o nalazu, dodatno generira nove pretrage. Sve to utječe na kvalitetu života bolesnika, povećava rizik od nastanka komplikacija, smanjuje broj radnih sati radno sposobnih preživjelih bolesnika i znatno povećava troškove zdravstvenog sustava. Stoga je HDIO donio preporuke radi prevladavanja navedenih problema, definiranja skupine bolesnika koja će imati korist od ranijeg otkrivanja recidiva bolesti te racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U preporukama su sadržana najčešća sjela malignih tumora u RH. Izrada preporuka nije financijski potpomognuta. Preporuke se odnose na praćenje nakon završenoga primarnog antineoplastičnog liječenja. Sve navedene preporuke razine su dokaza 2A ako nije drugačije navedeno. Za liječenje i praćenje bolesnika s metastatskom bolesti, kao i zbrinjavanje nuspojava onkološkog liječenja, uglavnom je mjerodavan onkolog.

Metodologija

U izradi preporuka sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja* koji su izabrali odgovarajuću, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući *National Cancer Comprehensive Network – NCCN* – i *European Society of Medical Oncology* – smjernice ESMO. Popis literature prosljeđen je elektronskom poštom svim članovima HDIO-a na reviziju, nadopunu i odobrenje. Na osnovi odobrenih literaturnih podataka koordinatori tematskih područja predložili su tvrdnje o kojima su potom mogli glasovati svi članovi HDIO-a. Tvrdnje su prosljeđene elektronskom poštom svim članovima HDIO-a na reviziju, nadopunu i odobrenje. Od članova HDIO-a zatraženo je da iznesu svoje slaganje, neslaganje ili suzdržanost (zbog potencijalnog sukoba interesa ili činjenice da se ne radi o užem području njihova rada) za svaku pojedinu tvrdnju i povratno odgovore elektronskom poštom. Ukupno je sudjelovalo 40 članova HDIO-a. Na završnoj sjednici svih koordinatora tematskih područja obrađeni su dobiveni podaci. Razine dokaza** navedene su u zagradama na kraju rečenice.

Melanom – preporuke za praćenje

Incidencija melanoma u Europi je oko 14/100.000, a u Hrvatskoj je 2013. bilo 527 novih bolesnika (incidencija 12,3/100.000). U Hrvatskoj je 2013. godine od melanoma umrlo 185 bolesnika. U zemljama zapadnoga razvijenog svijeta incidencija melanoma je u porastu. Budući da melanom redovito pokazuje agresivno biološko ponašanje, bilježi se i porast mortaliteta.¹

Dijagnoza kutanog melanoma postavlja se na temelju kliničkih karakteristika i dermatoskopije, a potvrđuje se patohistološkom analizom, nakon ekscizije suspektne kožne promjene. Naknadno slijedi reekscizija operativnog ožiljka te prema indikaciji limfoscintigrafija čvora stražara i/ili regionalna limfadenektomija.^{2,3} Za klasifikaciju melanoma po stadijima upotrebljava se klasifikacija AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) iz 2009.⁴ Praćenje melanoma ovisi o stadiju bolesti.

Stadija IA melanoma jesu bolesnici s desetogodišnjim preživljenjem između 84,1 i 97,4%.⁵ Rizik od povrata bolesti u deset je godina 1%, no bolesnici s operiranim melanomom imaju veći rizik od nastanka novoga primarnog tumora nego zdrava populacija. Redoviti klinički pregled ranije otkriva povrat bolesti, a navedeno također smanjuje troškove liječenja.⁵ Indiciran je temeljit klinički pregled u prve dvije godine svakih šest mjeseci, potom jedanput na godinu do deset godina.² Cilj je pregleda uglavnom otkrivanje novoga primarnog tumora, s obzirom na nizak rizik od pojave uznapredovale bolesti u tom stadiju. U našim uvjetima bolesnik se ne bi trebao biti upućen onkologu, nego bi trebao biti pod redovitim kontrolom dermatologa.

Stadij IB do IIB su bolesnici s desetogodišnjim preživljenjem između 65,2 i 56,3%.⁵ Ultrazvuk perifernih limfnih čvorova u dijagnostičkoj paleti za periferne limfne čvorove ima najbolju osjetljivost (60 – 80%) i specifičnost (97%).⁶ Protein S100B u metaanalizi znatno korelira s preživljenjem i nezavisni je prognostički čimbenik premda ga neki autori i smjernice ne preporučuju univerzalno kod svih asimptomatskih bolesnika.⁷ Rendgenogram pluća nije potreban za asimptomatske bolesnike do stadija IIB, jer je kod navedenih stadija bolesti vrlo niska razina otkrivanja plućnih presadnica.^{8,9} Ultrazvuk abdomena otkriva samo 0,8% metastaza.¹⁰ CT i MR obrada u odsutnosti simptoma pri istom stadiju bolesti nije indicirana. PET/CT nije indiciran u rutinskom praćenju navedenih stadija.^{2,3,10,11}

O duljini praćenja zasad nema opće-prihvaćenog internacionalnog konsenzusa, no većina smjernica prihvaća desetogodišnje praćenje za klinički pregled, a za S100B i UZ perifernih limfnih čvorova pet godina.^{2,11,12} Zaključuje se da su u praćenju bolesnika do stadija bolesti IIB smisleni: klinički pregled (svakih deset godina), UZ perifernih limfnih čvorova i S100B svakih šest mjeseci tijekom pet godina.

Stadij III melanoma ima vrlo različitu prognozu (petogodišnje preživljenje između 23 i 60%).⁵ Rendgenogram pluća i UZ abdomena nemaju dovoljnu osjetljivost za otkrivanje metastatske bolesti.^{2,10–12} PET/CT ima najveću osjetljivost i specifičnost za otkrivanje metastaza tijela,^{13–15} MR za

* Popis koordinatora tematskih područja nalazi se u Dodatku 1.

** Podjela prema razini dokaza nalazi se u Dodatku 2.

mozak.¹⁶ U stadiju III klinički pregled, UZ perifernih limfnih čvorova te S100B preporučuju se u prve tri godine svaka tri mjeseca, poslije šestomjesečno do pet godina. CT obrada ili PET/CT preporučuju se u prve tri godine svakih šest mjeseci. Takva strategija obrade u stadiju III bolesti, pogotovo kod viših stadija III, otkriva metastaze u ranijoj fazi razvoja.

Melanom – plan praćenja

1. Bolesnike educirajte o samopregledu kože, prepoznavanju i drugih znakova povrata i/ili diseminacije bolesti: povećanih limfnih čvorova, glavobolja, zaduhe.

2. Tijekom praćenja bolesnike treba upozoriti na štetnost izlaganja suncu, pravilne mjere zaštite od sunca, izbjegavanje solarija.

3. Klinički pregled bolesnika stadija IA indiciran je u prve dvije godine svakih šest mjeseci, potom jedanput na godinu do deset godina, radi otkrivanja novih primarnih tumora. Dodatne pretrage nisu potrebne kod asimptomatskih bolesnika.

4. Kod stadija IB do IIB provode se klinički pregled svakih šest mjeseci do ukupno deset godina te ultrazvuk perifernih limfnih čvorova i određivanje S100B svakih šest mjeseci do ukupno pet godina. Slikovne metode u ovom stadiju nisu indicirane kod asimptomatskog bolesnika.

5. U stadiju III u prve tri godine svaka tri mjeseca preporučuje se klinički pregled, UZ perifernih limfnih čvorova, određivanje S100B, potom svakih šest mjeseci do pet godina. Slikovne metode, CT ili FDG PET/CT preporučuju se svakih šest mjeseci u prve tri godine. Odluku o tome treba li u praćenju ovog stadija izvoditi CT ili PET/CT potrebno je donositi individualno, prema procjeni onkologa.

LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 11, 2013.
2. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T i sur. Malignant melanoma S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma”. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(Suppl 6): 1–116, 1–126.
3. Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čeović R i sur. Kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ca oboljelih od melanoma kože. *Liječ Vjesn* 2016;1:22–29.
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ i sur. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27: 6199–206.
5. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK i sur. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(1):37–45.
6. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004;5(11):673–80.
7. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;123(10):2370–6.
8. Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol* 2004;140(1):67–70.
9. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):399–405.
10. Garbe C, Paul A, Kohler-Späh H i sur. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003 Feb 1;21(3): 520–9.
11. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L i sur. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86(11):2252–8.
12. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI i sur. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:129–42.
13. Jiménez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C i sur. Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):284–300.
14. Krug B, Pirson A-S, Crott R, Vander Borgh T. The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(7):1434–5; author reply 1436–7.
15. Pfannenbergl C, Aschoff P, Schanz S i sur. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2007;43(3):557–64.
16. Schlamann M, Loquai C, Goericke S, Forsting M, Wanke I. [Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma]. *RöFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nukl* 2008;180(2):143–7.

Sarkomi (mekotkivni sarkomi, gastrointestinalni stromalni tumori, koštani sarkomi) – preporuke za praćenje

Mekotivni sarkomi (MS)

Mekotkivni sarkomi heterogena su grupa malignih tumora mezenhimalnog podrijetla, sastavljena od 50-ak patohistološki različitih entiteta. MS odraslih čine 1% svih malignih tumora, od čega se u 59% slučajeva pojavljuju u ekstremitetima.

Incidencija u Europi je između 2 – 5 / 100.000, a u Hrvatskoj je u Registru za rak 2013. godine zabilježeno 109 bolesnika (incidencija 2,5/100.000). Smatra se da je taj broj podcijenjen oko 50%.^{1,2}

Aktualna je klasifikacija MS-a iz 2013. godine prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO). Nužno je odrediti stupanj diferenciranosti, jer ima prognostičko i prediktivno značenje (određuje se i tzv. FNLC- stupanj – *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*), koji uključuje tri parametra: diferenciranost, stupanj nekroze i mitoze. Veličina tumora i njihov smještaj (površinski ili duboki) također imaju prognostičko značenje. Na osnovi navedenih parametara MS se klasificiraju prema *American Joint Committee on Cancer – AJCC*.^{3,4}

Standardna slikovna metoda za MS ekstremiteta, zdjelice i trupa jest MR, a CT se može rabiti za retroperitonealne sarkome. CT toraksa služi za *staging* MS-a.⁵

Osnovna je terapija kirurška. Nakon široke ekscizije radioterapija se primjenjuje za duboko smještene tumore, veće od 5 cm i stupnja diferencijacije 3 (razina dokaza IIB). Adjuvantna kemoterapija nije prihvaćena kao standard kod MS-a premda ima i jedna pozitivna metaanaliza, u smislu ukupnog preživljenja.^{3,4}

Procjenjuje se da će 40 – 60% primarnih MS-a imati relaps bolesti. Većina (oko 80%) relapsa MS-a događa se u roku od tri godine nakon operacije. Mjesto metastaza ovisi o lokalizaciji primarnog tumora. Većina ekstremitetnih MS-a metastazira prvo u pluća, a rjeđe se očekuje lokalni relaps. Jednako su tako rijetke metastaze u limfne čvorove, odnosno one su češće kod određenih podtipova MS-a: rabdomiosarkoma, epitelioidnog sarkoma, svjetlostaničnih (*clear cell*) sarkoma i sinovijalnog sarkoma. Kod retroperitonealnih sarkoma situacija je drugačija, ovdje je, dapače, lokalni i intraperitonealni relaps najčešći način ponovne pojave MS-a.

Rano otkrivanje plućnih metastaza kod svih MS-a može imati prognostičko značenje zbog mogućnosti kirurškog zahvata (u 30 – 40% operiranih bolesnika dugotrajno preživljenje). Kod 60% bolesnika može se rano dijagnosticirati metastaza pluća. CT pluća ima slabu specifičnost, stoga se

ne preporučuje u rutinskom praćenju osim kod visokorizičnih bolesnika i kod onih nakon metastazektomije. CT obrada slijedi tek nakon otkrivanja suspektog nodusa.⁶

Liječenje relapsa trebalo bi biti radikalno multimodalno, uključuje kirurški zahvat, kemoterapiju, radioterapiju i primjenu bioloških lijekova.⁶

PET/CT nije standardna dijagnostička metoda u praćenju MS-a. Budući da postoji korelacija nakupljanja radiofarmaka u tumoru (*standard uptake value – SUV*) i histološkog odgovora tumora na terapiju te SUV-a i ukupnog preživljenja i preživljenja specifičnog za bolest, PET/CT može biti koristan u procjeni odgovora na terapiju.⁷

Mekotkivni sarkomi – plan praćenja

1. Uz anamnezu i fizikalni pregled obratite pozornost na opće simptome, kao što su zaduha, slabost, inapetencija, gutbitak tjelesne mase.

2. Ekstremitetni sarkomi: kod asimptomatskih bolesnika preporučuje se klinički pregled i rendgenogram pluća svaka tri mjeseca u prve dvije do tri godine, šestomesečno u četvrtoj i petoj godini praćenja, a jedanput na godinu između pet i deset godina nakon operacije primarnog tumora.

Upotreba MR-a kod praćenja operiranog ekstremiteta od dvojbene je koristi (IIIA).^{6,8}

3. Retroperitonealni, intraperitonealni, ingvinalni MS: praćenje se temelji na upotrebi MR-a ili CT-a. Prve dvije do tri godine nakon operacije preporučuju se MR ili CT primarne lokalizacije tumora svakih šest mjeseci, rendgenogram pluća svaka tri mjeseca, a CT toraksa svakih šest mjeseci. Nakon tri godine preporučuju se MR ili CT primarne lokalizacije i rendgenogram pluća jedanput na godinu.^{6,9}

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST)

Rizik od progresije GIST-a (podjela GIST-a na niskorizične i visokorizične za progresiju bolesti) utvrđuje se prema prediktorima biološkog ponašanja: mitotskom indeksu, veličini i lokalizaciji primarnog tumora.^{4,6}

Temeljna terapija GIST-a je kirurška. Neoadjuvantna terapija imatinibom dolazi u obzir, ako se smanjenjem tumorske mase smanjuje i kirurški morbiditet. Preporučljivo je testirati i na prisutnost određenih mutacija prije uvođenja terapije. PET/CT može biti koristan za procjenu terapijskog odgovora, jer može pokazati terapijske promjene već nakon nekoliko dana. Ipak, to nije standardna pretraga u bolesnika s GIST-om. Katkad se terapijski odgovor ne može vidjeti nakon dva mjeseca liječenja, stoga za konačno mišljenje o terapijskom učinku treba pričekati sljedeći CT-nalaz.^{4,6,10}

Inoperabilni, rekurentni ili metastatski GIST liječi se imatinibom u prvoj liniji.⁴ Adjuvantna primjena imatiniba može se razmotriti za intermedijarni i visokorizični GIST.¹⁰

Bolesnici s GIST-om mogu imati povrat bolesti nakon dugog vremena opservacije. Poslije kompletne resekcije GIST-a niskog rizika mogućnost relapsa manja je nego kod intermedijarnog i visokorizičnog tipa.⁶

GIST – plan praćenja

1. GIST niskog rizika UZ abdomena ili CT abdomena trebali bi biti uključeni u jednogodišnje kontrole do ukupno pet godina.

2. GIST intermedijarnog i visokog rizika – potrebne su kontrole svaka tri do šest mjeseci u prve dvije do tri godine, zatim svakih 6 – 12 mjeseci sljedeće tri godine. Nakon pet godina bez relapsa slijede CT kontrole jedanput na godinu do ukupno barem deset godina.

Koštani sarkomi

Primarni koštani sarkomi još su rjeđa skupina tumora (0,2% svih tumora). Najčešći su osteosarkomi, s većom incidencijom u djece i adolescenata, dok su hondrosarkomi najčešći koštani tumori odraslih. Ewingov sarkom je treći prema učestalosti, dominantno se pojavljuje kod djece i adolescenata, no može se javiti i kod odraslih.

Kod konvencionalnog osteosarkoma, koji nastaje najčešće na metafizama dugih kostiju, slabe diferencijacije (gradus 3), uobičajena je neoadjuvantna (prije kirurškog zahvata), a nakon kirurškog zahvata i adjuvantna kemoterapija. Ekstenzija histološkog odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju prognostička je u smislu preživljenja. Centralni i paraosealni osteosarkomi jesu neoplazme dobre diferencijacije, najčešće se liječe samo kirurški. Primarni slabo diferencirani koštani sarkom vretenastih stanica ili pleomorfni sarkom kosti javlja se u starijoj dobi, a liječi se kao osteosarkom, kirurški i kemoterapijom.

Hondrosarkom je tipično tumor dobre diferencijacije (gradus 1), najčešće smješten centralno u metafizealnoj regiji dugih kostiju, no može narasti i iz plosnatih kostiju, kao što su zdjelica, lopatica ili iz rebra. Aksijalni hondrosarkomi najčešće su loše diferencirani. Većina je hondrosarkoma konvencionalna varijanta gradusa 1, no postoje mezenhimalna varijanta i *clear-cell* varijanta. Konvencionalni može dediferencirati pa se pretvara u slabo diferencirani ili dediferencirani hondrosarkom. Konvencionalni hondrosarkom liječi se samo operativno, no mezenhimalni hondrosarkom može reagirati na kemoterapiju i može biti razmotren za neoadjuvantnu i adjuvantnu kemoterapiju po principu liječenja Ewingova sarkoma. Otvoreno je pitanje kemoterapijskog liječenja dediferenciranog hondrosarkoma, koji se može liječiti kemoterapijskim protokolima za osteosarkom.

Nema radova o rasponu praćenja primarnih koštanih tumora. Budući da se metastaze mogu javiti i nakon deset godina, nema konsenzusa o prestanku praćenja. Kod dobro diferenciranih koštanih sarkoma praćenje može biti rjeđe, dok je kod slabo diferenciranih češće. Kod Ewingova sarkoma u praćenje treba uključivati i scintigrafiju kosti, dok se vrijednost PET/CT-a još ispituje te se ne može rutinski preporučiti u redovitom praćenju.^{11–13}

Koštani tumori – plan praćenja

1. Anamneza i fizikalni pregled (obratite pozornost na opće simptome) svaka tri do šest mjeseci u prvih pet godina, zatim svakih 6 – 12 mjeseci deset godina.

2. Rendgenogram pluća i CT toraksa svaka tri do šest mjeseci u prvih pet godina, zatim svakih 6 – 12 mjeseci deset godina.

3. Ewingov sarkom: scintigrafija kostiju svakih šest mjeseci u prvih pet godina, potom jedanput na godinu.

LITERATURA

1. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119(12):2922–30.
2. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012.
3. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2010;2010:506182.
4. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2015.
5. Stramare R, Beltrame V, Gazzola M i sur. Imaging of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(4):791–804.
6. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. *Memo* 2014;7(2):92–6.

7. Rodríguez-Alfonso B, Mucientes Rasilla J, Mitjavila Casanovas M, Cardona Arboniés J, Cubedo R. [18F-FDG-PET-CT in soft tissue sarcomas: when to image?]. *Rev española Med Nucl e imagen Mol* 33 (1):43–9.
8. Thompson MJ, Ross J, Domson G, Foster W. Screening and surveillance CT abdomen/pelvis for metastases in patients with soft-tissue sarcoma of the extremity. *Bone Joint Res* 2015;4(3):45–9.
9. Rastrelli M, Tropea S, Basso U, Roma A, Maruzzo M, Rossi CR. Soft tissue limb and trunk sarcomas: diagnosis, treatment and follow-up. *Anticancer Res* 2014;34(10):5251–62.
10. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K i sur. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(12):1265–72.
11. Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M. Recommendations for diagnostics and therapy of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in 2010. *Onkol Prakt Klin* 2010;6:181–94.
12. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii113–23.
13. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B i sur. UK Guidelines for the Management of Bone Sarcomas. *Cancer Care* 2016;6:7–28.

Primarni tumori središnjega živčanog sustava – preporuke za praćenje

Incidencija primarnih tumora mozga i leđne moždine bila je u Hrvatskoj 2013. godine 11,2/100.000 stanovnika. Postoji bimodalna dobna distribucija; češći su kod djece do četiri godine i onda opet kasnije u zreloj dobi.¹

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije predviđa oko 100 različitih tipova primarnih tumora mozga. Najčešće se rabi klasifikacija tumora prema pretpostavljenomu staničnom podrijetlu (astrociti ili oligodendrociti) i stupnju diferenciranosti od I do IV.²

CT i MR mozga imaju komplementarnu ulogu u dijagnostici. CT bolje otkriva kalcifikacije, a MR ima bolju rezoluciju za meka tkiva, tako da bolje pronalazi izodenzne lezije, edem te je nezamjenjiv za dijagnozu spinalnih tumora. Kontrastne pretrage s gadolinijem razlikuju tumorsko tkivo od benignoga, različite tipove tumora od drugih. Tumori niskoga gradusa najčešće ne pojačavaju kontrastni signal.³

Prognoza primarnih tumora mozga znatno se razlikuje, ovisno o vrsti tumora. S jedne su strane dobro diferencirani astrocitomi i oligodendrogliomi, koji mogu imati preživljenje i do deset godina pri odsutnosti loših prognostičkih čimbenika kao što su: dob starija od 40 godina, veliki tumori (veći od 6 cm), prisutnost neurološkog deficita ili astrocitne patohistologije. S druge su strane loše diferencirani tumori kao što je glioblastom, kod kojeg trećina bolesnika preživi godinu dana nakon dijagnoze, a samo 5% bolesnika ima petogodišnje preživljenje.^{4,5}

Za astrocitome, oligodendrogliome i supratentorijalne tumore mozga niskoga gradusa u praćenju je potrebno učiniti MR mozga svaka tri do šest mjeseci, do ukupno pet godina, potom jedanput na godinu (IIA).

Za anaplastične gliome i glioblastom nuždan je i češći MR; dva do šest tjedana nakon adjuvantnog zračenja, zatim svaka dva do četiri mjeseca u sljedeće tri godine (IIA).

Za endimome se predviđa MR mozga ili medule svaka tri do četiri mjeseca do godine dana, zatim svaka četiri do šest mjeseci do dvije godine, potom je moguće proriđiti MR obradu na svakih 6 – 12 mjeseci (IIA).

U postoperativnom *stagingu* meduloblastoma i supratentorijalnih PNET-ova potrebni su kontrastni kraniospinalni MR i analiza likvora. U praćenju se rabi MR mozga svaka tri mjeseca tijekom dvije godine, potom svakih šest mjeseci do tri godine. Dakako, u slučaju spinalne infiltracije potreban je i spinalni MR (IIA).

Nakon operacije primarnih spinalnih tumora potreban je novi MR u slučaju pojave novih simptoma ili pogoršanja postojećih (IIA).

Meningeomi gradusa 1 i 2 ili inoperabilni prate se MR-om svaka tri mjeseca do godine dana, nakon toga svakih 6 – 12 mjeseci. Meningeomi gradusa 3 prate se i češće (IIA).

Metastatske bolesti mozga: u praćenju se rabi MR u tromjesečnim intervalima do godine dana, potom u slučaju kliničke indikacije (IIA).^{5,6}

Bolesnici s gliomima imaju povećan rizik od razvoja tromboembolijskih komplikacija. To je posljedica hiperkoagulabilnog stanja izazvanog tumorom, neurološkog deficita, nepokretnosti te uporabe steroida.⁷

Primarni tumori središnjega živčanog sustava – plan praćenja

1. Praćenje se sastoji od procjene kliničkog stanja s naglaskom na neurološke ispade, konvulzije i upotrebu kortikosteroida.

2. Doza kortikosteroida treba se snižavati čim to kliničko stanje omogući.

3. Obratite pozornost na tromboembolijske komplikacije, s obzirom na hiperkoagulabilno stanje izazvano tumorom, imobilizaciju i upotrebu kortikosteroida.

4. Laboratorijske pretrage nisu indicirane u praćenju osim tijekom kemoterapije te praćenje serumske glukoze pri uzimanju kortikosteroida te krvne slike i jetrenih enzima kod uzimanja antiepileptika.

5. Za supratentorijalne tumore niskoga gradusa (astrocitome, oligodendrogliome) MR mozga je indiciran svaka tri do šest mjeseci u prvih pet godina, potom jedanput na godinu.

6. Za anaplastične gliome i glioblastom radi se MR dva do šest tjedana nakon adjuvantnog zračenja, zatim svaka dva do četiri mjeseca u sljedeće tri godine.

7. Za endimome: MR mozga ili medule svaka tri do četiri mjeseca u prvoj godini, svaka četiri do šest mjeseci u drugoj godini, potom svakih 6 – 12 mjeseci.

8. Kod meningeoma gradusa 1 i 2, ili inoperabilnih, radi se MR svaka tri mjeseca do godine dana, zatim svakih 6 – 12 mjeseci. Meningeomi gradusa 3 prate se i češće.

LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 11, 2013.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD i sur. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114 (2):97–109.
3. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA i sur. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1963–72.
4. Herceg D. Tumori mozga (CNS). U: Bešlija S, Vrbanec D (ur.) *Medicinska/internistička onkologija*. Sarajevo: Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2014, str. 537–46.
5. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers*. Version 2.2014.
6. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn J-C, Pentheroudakis G, *ESMO Guidelines Working Group*. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii93–101.
7. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2012;14(Suppl. 4):iv73–iv80.

Rak pluća – preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, karcinom pluća vodeća je maligna bolest u muškoj populaciji, a u žena je na trećem mjestu prema učestalosti. U 2013. godini dijagnosticirana su 2753 nova bolesnika s karcinomom pluća uz incidenciju 64,2/100.000 stanovnika. Smrtnost od karcinoma pluća i dalje je visoka te je on vodeći uzrok smrti od malignih bolesti u Hrvatskoj.¹

Karcinom pluća dijeli se na karcinom pluća malih stanica (engl. *small-cell lung cancer* – SCLC) koji se dijagnosticira u 15 – 20% slučajeva, i karcinom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer* – NSCLC) koji se dijagnosticira u 75 – 80% bolesnika. Karcinom pluća nemalih stanica dalje se dijeli u histološke podtipove: adenokarcinom, karcinom pluća pločastih stanica te velikostanični karcinom.

Smrtnost od karcinoma pluća u Hrvatskoj je i dalje u porastu, za razliku od razvijenih zemalja, gdje se bilježi pad smrtnosti od ove teške bolesti.² Stope jednogodišnjeg do petogodišnjeg preživljenja za rak pluća su 44%, odnosno 17%. Više od polovice (57%) dijagnosticira se u uznapredovalom stadiju bolesti. U tom je slučaju jednogodišnje i petogodišnje preživljenje 26%, odnosno 4%.³

Petogodišnje preživljenje za karcinom pluća malih stanica samo je 6% i znatno je manje, nego kod raka pluća nemalih stanica.³

Liječenje karcinoma pluća nemalih stanica provodi se ovisno o stadiju bolesti. Osnovu liječenja ranijih stadija (I i II) te u pomno odabranih bolesnika stadija IIIA čini radikalni kirurški zahvat.⁴ U bolesnika sa stadijima IB-IIIa nakon radikalnoga kirurškog zahvata indicirana je adjuvantna kemoterapija temeljena na cispladini.⁵

U bolesnika stadija IIIB provodi se liječenje radikalnom kemoradioterapijom.⁵ Liječenje bolesnika s metastatskom bolesti provodi se tradicionalno kemoterapijom temeljenom na platini. U manjeg broja bolesnika, u kojih se dokaže aktivacijska mutacija u genu za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) ili translokacija u ALK-genu, liječenje se provodi ciljano inhibitorima tirozin kinaze mutiranih receptora.^{2,6}

Bolesnike u kojih je učinjen radikalni kirurški zahvat, s adjuvantnim liječenjem ili bez njega, potrebno je redovito pratiti. Preporučuje se učiniti detaljan klinički pregled, osnovne laboratorijske pretrage svakih šest mjeseci u prve dvije godine, potom jedanput na godinu. CT toraksa (eventualno rendgenogram srca i pluća) indiciran je svakih šest mjeseci u prve dvije godine, potom jedanput na godinu. UZ ili CT abdomena indicirano je učiniti jedanput na godinu. PET/CT i MR mozga nisu indicirani za praćenje bolesnika u kojih je izveden radikalni kirurški zahvat.⁷⁻¹⁰

Svakako je potrebno motivirati bolesnike na prestanak pušenja, za koje je dokazano da tijekom i nakon liječenja utječe na rezultate terapije.¹¹

Rak pluća – plan praćenja

1. Bolesnike u kojih je provedena terapija potrebno je dobro educirati o simptomima koji mogu upućivati na povratak bolesti (ponovna pojava jačeg kašlja, iskašljavanje krvi, pojava boli u pojedinim dijelovima tijela, mršavljenje).

2. Bolesnike treba upoznati s nuspojavama koje su nastale kao posljedica liječenja (mučnina, povraćanje, boli u prsima i teško disanje nastalo kao posljedica zračenja pluća).

3. Motivirajte bolesnike na prestanak pušenja, za koje je dokazano da utječe na ishod liječenja.

4. U bolesnika s ranijim stadijima, I i II te u pomno odabranih bolesnika stadija IIIA bolesti, u kojih je provedeno radikalno liječenje, praćenje se provodi svakih šest mjeseci u prve dvije godine te potom jedanput na godinu. Praćenje uključuje klinički pregled, osnovne laboratorijske pretrage te radiološke pretrage (CT toraksa i abdomena). U ovih bolesnika u praćenju nisu indicirani PET/CT i MR mozga.

5. PET/CT nije indiciran za praćenje učinka liječenja niti za otkrivanje recidiva bolesti. Multidisciplinarni tim trebao

bi odlučiti kada je indiciran PET/CT, u slučaju sumnje na recidiv bolesti, a radi odluke o daljnjem liječenju.

LITERATURA

1. *Registar za rak*. Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, Zagreb, 2015.
2. *Reck M, Popat S, Reinmuth N i sur*: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii27–39.
3. *American Cancer Society*: Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
4. *Lim E, Baldwin D, Beckles M i sur*: Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl 3):iii1–27.
5. *Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE i sur*: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi89–98.
6. *Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ i sur*: Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25(9):1681–90.
7. *Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E*: What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):821–4.
8. *Ulaner GA, Lyall A*: Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33(6):1817–34.
9. *Hanna WC, Paul NS, Darling GE i sur*: Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):30–3.
10. *Dane B, Grechushkin V, Plank A, Moore W, Bilfinger T*: PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3(5):408–16.
11. *Baser S, Shannon VR, Eapen GA i sur*: Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006;130(6):1784–90.

Popis sjela tumora za koja su priređene preporuke HDIO-a

Kliničke preporuke HDIO-a namijenjene liječniku PZZ-a, a u vezi s praćenjem onkološkog bolesnika nakon dijagnoze, odnosno liječenja maligne bolesti, formirane su za praćenje bolesnika s rakom bubrega, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre, debelog crijeva, s malignim melanomom, rakom mokraćnog mjehura, NEN-om, planocelularnim rakom glave i vrata, rakom pluća, prostate, završnog crijeva, sarkomom, tumorima središnjega živčanog sustava, rakom testisa, rakom tijela maternice, vrata maternice, rakom želuca i tumorima žučnih vodova.

DODATAK 1

– Popis koordinatora tematskih područja

Rak bubrega – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb

Rak dojke – dr. sc. Tajana Silovski, KBC Sestre milosrdnice

Rak gušterače – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, KBC Zagreb

Rak jajnika – prim. dr. sc. Robert Šeparović, KBC Sestre milosrdnice

Rak jednjaka – prim. dr. sc. Darko Županc, KBC Sestre milosrdnice

Rak kolona – dr. sc. Tajana Silovski, KBC Sestre milosrdnice

Melanom – prim. dr. sc. Davorin Herceg, KBC Zagreb

Rak mokraćnog mjehura – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb

NET/NEC – prof. dr. sc. Damir Vrbanec, KBC Zagreb

Planocelularni karcinom glave i vrata – prim. dr. sc. Robert Šeparović, KBC Sestre milosrdnice

Rak pluća – prof. dr. sc. Branka Čučević, KBC Zagreb

Rak prostate – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb
 Rak rektuma – dr. sc. Tajana Silovski, KBC Sestre milosrdnice
 Sarkomi – prim. dr. sc. Davorin Herceg, KBC Zagreb
 Zloćudni tumori središnjega živčanog sustava – prim. dr. sc. Davorin Herceg, KBC Zagreb
 Rak tijela i vrata maternice – prim. dr. sc. Robert Šeparović, KBC Sestre milosrdnice
 Rak žučnih vodova – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, KBC Zagreb
 Rak želuca – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka
 Rak jetre – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka
 Rak testisa – dr. Milena Gnjidić, KBC Zagreb

Dodatak 2 – Razine dokaza

- IA Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
- IB Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
- IIA Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
- IIB Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
- III Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika
- IV Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

* * *

Vijesti News



Hrvatsko društvo za hipertenziju
 Hrvatskoga liječničkog zbora
pod pokroviteljstvom
 Europskog društva za hipertenziju
 organizira



**Kongres o hipertenziji
 s međunarodnim sudjelovanjem**
 i
Simpozij medicinskih sestara i tehničara u hipertenziji
u Poreču, hotel Valamar Diamant, od 30. 3. do 2. 4. 2017. godine

i
postkongresni međunarodni simpozij
„Age and gender factors in hypertension“
u suradnji s Menarini Foundation
u Dubrovniku, tvrđava Revelin, od 20. – 22. 4. 2017. godine

Dodatne obavijesti na www.hdh.hr